عالم المعرفة
سلسلة كتب ثقافية شهرية يصدرها
المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب - الكويت
510
أبريل
2024



إعادة تصميم الحياة

كيف سيغير تحرير الجينوم العالم؟

تأليف: جون بارينغتون
ترجمة: ليلى الموسوي




المجلس الوطني
للثقافة والفنون والآداب

عالم المعرفة
سلسلة كتب ثقافية شهرية يصدرها
المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب - الكويت

صدرت السلسلة في يناير 1978
أسسها أحمد مشاري العدواني (1923-1990) ود. فؤاد زكريا (1927-2010)

إعادة تصميم الحياة

كيف سيغير تحرير الجينوم العالم؟

تأليف: جون بارينغتون

ترجمة: ليلى الموسوي



أبريل 2024
510



سلسلة شهرية يصدرها
المجلس الوطني للثقافة
والفنون والآداب

ترسل الاقتراحات على العنوان التالي:

السيد الأمين العام

للمجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب

ص. ب: 28613 - الصفاة

الرمز البريدي 13147

دولة الكويت

هاتف: 22431704 (965)

www.kuwaitculture.org.kw

التنضيد والإخراج والتنفيذ والتصحيح اللغوي

وحدة الإنتاج في المجلس الوطني

ISBN 978 - 99906 - 0 - 752 - 9

العنوان الأصلي للكتاب

Redesigning Life:

How Genome Editing Will Transform the World.

John Parrington

Oxford University Press

طُبع من هذا الكتاب اثنان وثلاثون ألفا ومائتان وخمسون نسخة

شوال 1445 هـ ـ أبريل 2024

المواد المنشورة في هذه السلسلة تعبر
عن رأي كاتبها ولا تعبر بالضرورة عن رأي المجلس

محتويات

مقدمة

ثورة الجينات

«هل سيؤدي توافر المعلومات الجينومية الشخصية والقدرة على التلاعب بهذه المعلومات إلى وضع يطالب فيه الآباء بهندسة ذرياتهم على نحو يجعلهم يركلون كرة القدم مثل كريستيانو رونالدو، أو يؤلفون الموسيقى مثل موزارت، أو يمتلكون عبقرية آينشتاين العلمية؟»

تخيل لو كانت الكائنات الحية سهلة التعديل مثل وثيقة من وثائق البرمجية الحاسوبية «وورد» Word. فكِّر في احتمالات ما كان سيكون لو كان بإمكاننا تعديل الشيفرة الوراثية للكائنات الحية قليلا هنا، وتغييرها قليلا هناك، لإعطاء الكائنات الحية سمات مختلفة قليلا، أو حتى سمات مختلفة اختلافا جذريا. بل لنذهب إلى ما هو أبعد من ذلك. تَصَورْ أشكالا حية صُنِعت وصفتها الوراثية بالكامل في مختبر للكيمياء باستخدام مكونات جديدة لم يسبق أن شُوهدت على الأرض. في مثل هذا العالَم، يمكن تكييف كائنات حية دقيقة microorganisms لإنتاج أنواع جديدة من الوقود، أو توليد مواشٍ أو دواجن أو نباتات مصممة لإنتاج لحوم أقل دسما أو فاكهة أكثر عصيرا، ولكن أيضا لتحمل أقصى

درجات الحرارة أو أشكال الجفاف لمواجهة تزايد التحديات الناجمة عن تغير المناخ. كما ستشهد الأبحاث الطبية تحولا إذا استطعنا بسهولة تعديل جينومات genomes الأنواع species المختلفة من أجل توفير حيوانات طافرة mutant animals تستخدم لنمذجة الأمراض البشرية.

إذا صار من الممكن حقا تعديل الجينوم كما نعدل نصا على الحاسوب، فقد يغدو الطب نفسه مختلفا جدا. بدلا من أن يعاني الأشخاص أمراضا فظيعة مثل التليف الكيسي cystic fibrosis أو ضمور العضلات muscular dystrophy[1]، ستتمكن من تصحيح العيوب الجينية المرتبطة بهذه الحالات في الأنسجة المصابة. وإذا كان التلاعب بالجينومات دقيقا وفعالا معا، فقد تصبح هذه الحالات حكايات من الماضي، فنتمكن من تصحيح العيوب الوراثية في المراحل الجنينية أو حتى قبل ذلك، في البويضات أو الحيوانات المنوية في الغدد التناسلية gonads. بالطبع، عندها قد نطرح سؤالا: ما الذي يُعتَبر عيبا أو قصورا. على سبيل المثال، هل سيؤدي توافر المعلومات الجينومية الشخصية والقدرة على التلاعب بهذه المعلومات إلى وضع يطالب فيه الآباء بهندسة ذرياتهم على نحو يجعلهم يركلون كرة القدم مثل كريستيانو رونالدو، أو يؤلفون الموسيقى مثل موزارت، أو يمتلكون عبقرية آينشتاين العلمية؟ وإذا أصبحت أشكال الحياة في المستقبل اصطناعية synthetic حقا، فهل هذا يعني أنه في يوم من الأيام سيكون لدينا أيضا أشخاص مُخلَّقون اصطناعيا؟

لكن ثمة سيناريوهات مستقبلية أخرى أكثر إثارة للقلق، في حال أصبح التعديل الوراثي سهلا مثل قص الكلمات ولصقها في وثيقة «وورد». فما الذي سيحول دون استخدام هذه التكنولوجيا لهندسة أنواع جديدة من الفيروسات المُميتة، أو أشكال حياة اصطناعية تهرب (من المختبر) وتسيطر على العالَم؟ وكيف يمكننا التأكد من أن الأنواع الجديدة من الأغذية المُعدلَة وراثيا genetically modified (التي تعرف اختصارا بالأغذية GM) - سواء كانت حيوانية أو نباتية - آمنة للأكل؟ هل يمكن أن تشكل هذه النباتات خطرا على البيئة؟ وماذا عن رفاه welfare الحيوانات المُعدلَة وراثيا؟ من المحتمل أيضا أن تنشأ مثل هذه المشكلات إذا طور العلماء أنماطا جديدة من الحيوانات

الطافرة mutant animals لاستخدامها في نمذجة الأمراض البشرية. هل سيقود ذلك إلى تعريض مجموعة واسعة من الأنواع للألم والمعاناة، بما في ذلك أشباهنا البيولوجيون، كالقردة monkeys وغيرها من الرئيسيات primates الأخرى؟ وإذا طور الباحثون الرئيسيات المُعدلَة وراثيا لدراسة كيفية عمل الدماغ البشري، فهل يمكن أن يؤدي ذلك إلى سيناريو مماثل لسيناريو فيلم كوكب القردة Planet of the Apes؟ على المنوال نفسه، هل يمكن استخدام هذه التكنولوجيا كأداة لإعادة توليد الكائنات الحية المنقرضة منذ زمن بعيد مثل «الماموث الصوفي» أو الديناصورات المخيفة مثل «التيرانوصور ريكس» Tyrannosaurus rex؟

إن احتمال تطويرنا للقدرة على تعديل الحياة بهذه الطريقة الروتينية هو احتمال مُثير أو مرعب، اعتمادا على وجهة نظرك. ولكن، على الرغم من أن هذه السيناريوهات المستقبلية المتخيلة تبدو وكأنها أقرب إلى الخيال العلمي منها إلى الحقيقة، فقد حان الوقت لمناقشة التقنيات الجديدة التي تحول قدرتنا على التلاعب بالحياة تحويلا جذريا. على الرغم من أن السيناريوهات المذكورة أعلاه خيالية، فإنه بفضل التقنيات الجديدة - خصوصا التقنية المعروفة بـ «تحرير الجينوم» genome editing[2]، وكذلك فرع جديد من العلوم يُعرف بـ «البيولوجيا التخْليقية» synthetic biology - قريبا قد لا يعود عديد منها مجرد خيال[3].

بالطبع، قد يُغفَر لك الاعتقاد أن التلاعب بالجينوم ليس بالأمر الجديد. ففي المُحصلة، أليس هذا هو الأساس العلمي لكل تلك المناقشات على نحو المحاصيل المُعدلَة وراثيا أو العلاج الجيني أو الأطفال المُصممين وفق الطلب؟ بالفعل، كان لدينا التكنولوجيا اللازمة لقص ولصق التسلسلات الجينية في أنبوب اختبار منذ سبعينيات القرن العشرين[4]، وفي ثمانينياته أصبح من الممكن تعديل جينوم كائن حي معقد مثل الفأر[5]. ولكن الفرق بين تقنيات تحرير الجينوم والأشكال السابقة للهندسة الوراثية يشبه إلى حد ما مقارنة مطبعة صف الحروف القديمة بمعالج النصوص الأول، أو مقارنة السيارات الحديثة بالعربات التي تجرها الأحصنة، من حيث النطاق والإمكانات. لذلك، كما قالت جينيفر دودنا Jennifer Doudna من جامعة كاليفورنيا-بيركلي، وهي رائدة من رواد نوع من تحرير الجينوم يسمى «كريسبر/كاس9» CRISPR/CAS9، أخيرا: «إنها تقنية تمنح العلماء قدرة لم تكن في

أيدينا في الماضي. نحن الآن قادرون - على نحو أساسي - على الحصول على مشرط جزيئي للجينوم. كانت جميع التقنيات في الماضي أشبه بالمطرقة الثقيلة»[6]. وهذا هو ما سيُستكشف بالتفصيل في هذا الكتاب.

ثورة علمية

ربما المدهش هو السرعة التي تظهر بها تقنيات الهندسة الوراثية الجديدة[7] على الرغم من أن تحرير الجينوم هو تطور حديث، فإن تبني هذه التقنية وتطبيقها بطرق مختلفة يحدثان بوتيرة أدهشت كثيرا من العلماء. ولهذا السبب أطلقت مجلة «ساينس» Science في العام 2015 على «كريسبر/كاس9» لقب «الإنجاز الخارق للعام»، بدلا من اختيار تحليق المركبة الفضائية بالقرب من بلوتو أو اكتشاف سلف بشري جديد[8]. تقول دودنا: «نحن جميعا نتعجب من مدى سرعة انطلاق هذه التكنولوجيا. هناك شعور هائل حقا بالإثارة لإمكانات كريسبر»[9]، ولعل إحدى الطرق التي سيكون بها لهذه التكنولوجيا تأثير كبير في العلوم الطبية الحيوية هي القدرة الجديدة على تعديل الجينوم من أنواع تتراوح من البكتيريا البسيطة إلى الثدييات - ليس فقط الفئران، بل أيضا الحيوانات الكبيرة مثل الخنازير والقردة. في الوقت نفسه، يبدو أن قدرة تحرير الجينوم على تعديل الجينات والحيوانات والنباتات المهمة للزراعة سيكون لها تأثير كبير في إنتاج الغذاء.

ولكن، وسط الإثارة، تثير هذه التكنولوجيا الجديدة أيضا جدلا عميقا، على وجه التحديد بسبب دقتها وقوتها المُحسنة تحسينا كبيرا مقارنة بتقنيات الهندسة الوراثية السابقة. هذا ليس فقط بسبب التأثير المحتمل في المجالات المثيرة للجدل بالفعل مثل المحاصيل المُعدلَة وراثيا والنماذج الحيوانية للأمراض، ولكن لأنه يمكن تطبيق تحرير الجينوم على الخلايا البشرية بالدرجة نفسها من التدخل. في نوفمبر 2015، استُخدِمت هذه التكنولوجيا لعلاج طفل يعاني شكلا شرسا من سرطان الدم الذي يصيب الأطفال child leukaemia، ونتج عن ذلك ما وصفه الأطباء بشفاء «أشبه بالمعجزة»[10]. ولعل الأكثر إثارة للجدل، هو استخدام تحرير الجينوم لتعديل جينوم الأجنة البشرية لأول مرة في التاريخ. وعلى الرغم من عدم وجود نية لزرع

تلك الأجنة في رحم امرأة، فإن هذا دفع بعض العلماء إلى الدعوة إلى فرض حظر على مثل هذه الأبحاث، إذ قالوا إنها «خطيرة وغير مقبولة أخلاقيا»[11].

وإمكانات التطبيقات المحتملة لتحرير الجينوم هي كبيرة إلى درجة أن داستن روبنشتاين Dustin Rubinstein - الذي يستخدم هذه التكنولوجيا في مختبره في جامعة ويسكونسن ماديسون University of Wisconsin-Madison - يرى أنها «ستُمكننا حقا من مزيد من الإبداع... واقتحام ميدان الابتكار، وامتلاك قدر أكبر من السيطرة على التصاميم التي نبنيها؛ فنطلق العنان لخيالنا بلا قيود»[12]. ولكن، كما أشارت جينيفر دودنا أخيرا: «يمكن تحقيق أمور عظيمة بقوة التكنولوجيا – علما أن هناك أشياء لا يريد لها المرء أن تتحقق. والأغلبية من الجمهور لا تُقدر ما هو قادم حق قدره»[13]. بالتأكيد، بالنظر إلى حجم الثورة العلمية الجارية الآن، فإن هذا قصور يحتاج إلى تصحيح إذا كان للجمهور الأوسع أن يؤثر في طريقة استخدام تحرير الجينوم. لكن المشاركة في مثل هذا النقاش تتطلب فهما صحيحا للعلم الأساسي وما يميز التكنولوجيا الجديدة عن الأساليب السابقة لتعديل الحياة. وكان هذا هو الحافز إلى كتابة هذا الكتاب.

أيضا، هناك تطورات رئيسة أخرى تحدث في التكنولوجيا الحيوية biotechnology. على سبيل المثال، خذ المجال الجديد لتقنية البصريات الوراثية optogenetics[14]. يستخدم هذا المجال أشعة الليزر لتحفيز - أو تثبيط - الخلايا العصبية في دماغ الفأر، مما يسمح للعلماء بفهم كيفية عمل هذا العضو organ على نحو أفضل، ويمكنهم أيضا من التحكم في السلوك. وتُحدث هذه التقنية ثورة في علم الأعصاب neuroscience إذ تتيح لنا الكشف عن كيفية مساهمة خلايا عصبية nerve cells معينة في وظائف الدماغ المعقدة مثل: التعلم والذاكرة والألم والمتعة. ويعتقد عالم الأعصاب روبرت غيرو Robert Gereau من جامعة واشنطن Washington University في سانت لويس: «تقنية البصريات الوراثية ليست مجرد ومضة سرعان ما تنطفئ، إنها تسمح لنا بإجراء تجارب لم تكن ممكنة التنفيذ من قبل. فهذه التقنيات هي مُغير حقيقي لقواعد اللعبة، مثلها مثل عدد قليل من التقنيات الأخرى في العلم»[15]. بالإضافة إلى ذلك، يطور العلماء طرقا أخرى للتلاعب بنشاط الخلايا العصبية باستخدام الكهرومغناطيسية electromagnetism والموجات فوق

الصوتية ultrasound. بل أكثر من ذلك، استُخدمت هذه التكنولوجيا أخيرا للتلاعب بأنواع أخرى من الخلايا، مثل خلايا القلب أو خلايا البنكرياس التي تفرز الأنسولين

لنأخذ مثلا أحدث تقنيات الخلايا الجذعية stem cell. فتطوير الخلايا الجذعية «متعددة الإمكانيات» pluripotent - أي القدرة على إنشاء أي نوع من الخلايا في الجسم - هو مجال متسارع النمو في الطب الحيوي biomedicine[16]. يمكن استخلاص الخلايا متعددة القدرات من الأجنة البشرية، وهو أمر أثار بعض الجدل، ولكن أخيرا تمكن العلماء من تحويل حتى خلايا الجلد البشرية العادية إلى خلايا جذعية متعددة القدرات[17]. ربما كان الأكثر إثارة للدهشة هو إثبات أن هذه الخلايا يمكن أن تُنظم نفسها ذاتيا في بُنى مماثلة لأعضاء مثل الأمعاء والبنكرياس والكبد والعين وحتى الدماغ[18]. حاليا، تُستخدم هذه التقنيات أساسا لزيادة فهمنا لوظائف الدماغ أو تشكُّل الأعضاء Organ development، ولكن التطبيقات الإكلينيكية (السريرية) المباشرة المحتملة ضخمة. والقدرة على تنمية الأعضاء البشرية في مزرعة مختبرية - سواء لأغراض البحث أو كبديل محتمل لأعضاء مريضة أو هرمة مثل القلب أو الكبد أو البنكرياس - تُعزَّز بدورها بالقدرة على تعديل نشاط الجين الذي أصبح ممكنا بفضل تحرير الجينوم.

أما البيولوجيا التخليقية فهي نهج أكثر راديكالية لإعادة تصميم الحياة. أدى هذا النهج إلى إنشاء أول جينوم بكتيري وكروموسوم خميرة اصطناعيين[19]. الهدف طويل المدى من هذه الأبحاث هو استخدام مثل هذه البُنى الاصطناعية كنقطة انطلاق لإجراء تغييرات أكثر جذرية في الجينوم مما يمكننا تحقيقه باستخدام تحرير الجينوم. وفي الوقت نفسه، يسعى علماء البيولوجيا التخليقية الآخرون إلى تغيير بنية الحمض النووي والبروتينات التي يشفرها[20]. في المستقبل قد نتمكن بفضل هذه التقنية من إعادة تصميم البكتيريا جذريا حتى تتمكن من أداء وظائف عملية مهمة، مثل إنتاج الوقود أو الغذاء، أو الكشف عن وجود السموم في الجسم، أو العمل كمواد بناء. وقد يؤدي تطبيق البيولوجيا التخليقية على الكائنات الحية الأكثر تعقيدا في يوم من الأيام إلى إنشاء حيوانات أو نباتات مقاومة تماما للفيروسات.

تطرح هذه التطورات المثيرة قضايا أخلاقية خطيرة لا ينبغي تجاهلها. على سبيل المثال، في الزراعة، كيف يمكننا ضمان استخدام تحرير الجينوم لمصلحة أغلبية

سكان العالم وليس فقط زيادة أرباح الشركات العملاقة؟ في الطب الحيوي، قد تحدث هذه التكنولوجيا ثورة في فهم المرض وعلاجه، ولكن ما المخاطر؟ هذا السؤال مثير للجدل على نحو خاص عندما ننظر إلى إمكانات استخدام تحرير الجينوم لتعديل الجنين البشري وراثيا، مثلا لعلاج الأمراض. بالإضافة إلى المخاطر المحتملة، هل سيؤدي تعديل الأجنة هذا في النهاية إلى تعديلات وراثية أخرى تُدخَل في حياة بشرية جديدة، كتلك التي تنطوي على تغيير المظهر أو المهارات أو الشخصية؟ وتقنية البصريات الوراثية تكشف عن معلومات جديدة بشأن كيفية عمل الدماغ، ولكن هل يمكن استخدامها يوما ما باعتبارها شكلا من أشكال التحكم في العقل؟ وعلى الرغم من أن البيولوجيا التخليقية قد تؤدي إلى إنتاج أشكال حياة جديدة بمجموعة متنوعة من الاستخدامات العملية، كيف يمكننا التأكد من أن أشكال الحياة الجديدة هذه لن تجتاح الكوكب وتسبب الضرر؟

هذه هي مواضيع الكتاب. ولكن حان الوقت الآن للرجوع إلى الوراء قليلا - كما سيرد في الفصل الأول - وإمعان النظر في القدرة البشرية على تعديل الحياة التي ليست بالقدرة الجديدة تماما، على الرغم من حداثة تقنية تحرير الجينوم وغيرها من تقنيات تحويل الحياة.

كائنات طافرة طبيعية المولد

سمك سلمون فائق الحجم. قطط تتوهج في الظلام. ماعز يفرز حرير العنكبوت في حليبه[1]. ليس من المستغرب أن ينظر كثير من الناس إلى الهندسة الوراثية بعين الشك والريبة، نظرا إلى الطريقة التي تتناولها بها وسائل الإعلام في كثير من الأحيان. سننظر في بعض الاستخدامات الغريبة والرائعة لهذه التكنولوجيا، ولكن في هذا الكتاب سأدافع عن الهندسة الوراثية كأداة حيوية لفهم الحياة والتلاعب بها من أجل المنفعة البشرية. وآمل أن أثبت أن مصادر القوة الجديدة هذه ليست ذات أهمية للعلماء فقط، بل هي أمر يجب أن يتعرف عليه الجميع. وقريبا جدا، سنرى تأثيراتها فينا جميعا. ولكنها لا تمثل سوى أحدث خطوة في سمة إنسانية فريدة من نوعها، وهي قدرتنا على التحويل

«الطفرة هي نتيجة طبيعية لتعرض الحمض النووي للصدمات البيئية، سواء من الإشعاع أو المواد الكيميائية؛ كما أن عملية نسخ الحمض النووي ذاتها تُعتبر مصدرا مهما آخر للطفرة»

الواعي للعالم المحيط بنا. تستند هذه القدرة إلى سمتين إنسانيتين رئيستين: قدرتنا على صنع الأدوات واستخدامها، ووعينا بذواتنا، مما يسمح لنا بالتخطيط لكيفية استخدام هذه الأدوات[2].

الآن، قد يجادل البعض بأن العالِم الذي يتلاعب بالجينات في أنبوب اختبار أو ينشئ نباتا أو حيوانا وراثيا، يختلف تماما عن ساكن الكهوف في فترة ما قبل التاريخ الذي كان يصمم رمحا من عصا وحجر صوان مشحوذ. ولكن هل صحيح أن تلاعب بشر بالجينوم ظاهرة جديدة تماما؟ بالتأكيد هذه هي الحال إذا نظرنا فقط في التعديل المباشر للمادة الوراثية، باستخدام الأدوات التي طورها العلماء لأول مرة في سبعينيات القرن العشرين، وهو موضوع سنتطرق إليه قريبا في الفصل الثاني. لكن التلاعب غير المباشر بالجينوم هو شيء انخرطنا فيه نحن البشر منذ عدة آلاف من السنين، من خلال تدجين domestication النباتات والحيوانات المختلفة التي توفر لنا الطعام والملابس والنقل؛ أو من خلال الانخراط في بعض المباهج الجمالية مثل البستنة أو الرياضة؛ وحتى من خلال توقنا إلى الرفقة في شكل حيوانات أليفة

فقد دجَّنا الكائنات الحية الأخرى من خلال أخذ الأنواع البرية وتحويلها من حيث الحجم والمظهر والسلوك والسمات الأخرى؛ أي أننا في المحصلة غيَّرنا جيناتها. وعلى الرغم من أن هذا حدث من دون معرفة الأساس المادي للوراثة، فإن التطورات الأخيرة في تحليل الجينوم تعني أنه يمكننا الآن أن نحدد بالتفصيل الجزيئي الدقيق التغيرات الجينية التي حدثت خلال الثورة الزراعية والتي حولت المجتمع البشري قبل 12 ألف عام[3]. نتجت هذه التغييرات عن تفضيل البشر بعض الأنماط البرية المختلفة wild variants على غيرها، وفي خضم هذه العملية، أنتجنا الأرز والقمح من الأعشاب البرية، والخنزير المدجن من الخنزير البري. ولكن، على الرغم من أن الثورة الزراعية كانت الدافع الرئيس لمثل هذه التغييرات، فإنها ليست المثال الأول على تحويل البشر لجينوم نوع من أنواع الكائنات الحية. لذلك، يجب أن ننظر إلى الفترة التي سبقت ذلك، وهي الفترة التي كان فيها جميع البشر يعيشون كمجموعات صغيرة تعتمد على الصيد والالتقاط. كما أنها الفترة التي تبنينا فيها نوعا بريا معينا لم يغير قدرتنا على الصيد فقط، بل تطور أيضا إلى رفيق مخلص، وهي مكانة حافظ عليها حتى يومنا هذا. ربما خمنتم الآن أنني أتحدث عن الكلب

من الذئب إلى كلب الصيد

تظهر صورة رأيتها أخيرا على الإنترنت كلبا مستلقيا على أريكة، ومن فوقه الكلمات: «كنا ذئابا ذات مرة، متوحشين ومتوجسين، نتسلل بخلسة ومكر، ثم لاحظنا أن لديكم أرائك»[4]. الآن إذا تغاضينا عن الجزء المتعلق بالأثاث المنزلي والذي يفتقر إلى الدقة التاريخية، إلا إذا كانت الفجوة الكائنة في جدار الكهف والمغطاة بالفراء تُعتبر أريكة، فإن هذه الصورة ليست بعيدة كل البعد عن الحقيقة. فهي تحدد على نحو صحيح سلف الكلب باعتباره ذئبا، وتلفت الانتباه إلى التغييرات السلوكية التي رافقت تغيره من حيوان بري حذر إلى حيوان أليف كسول اليوم. من المعروف منذ فترة طويلة أن الكلاب تطورت من الذئاب. وما يمكن أن يسهم فيه العلم الحديث هو تقديم نظرة ثاقبة بشأن كيف ومتى حدث هذا التطور. ويمكن أن يكشف أيضا عن التغيرات الجزيئية التي جعلت رفاقنا الكلاب يتطورون حتى وصلوا إلى ما هم عليه اليوم.

بفضل علم الآثار أصبحنا نعرف في أي فترة من فترات ما قبل التاريخ دجَّنا الذئاب لأول مرة، وذلك من خلال اكتشاف مدافن دفن فيها البشر هياكلَ عظمية لذئاب تظهر بالفعل سمات تشبه الكلاب مثل حجم أصغر وفك أقصر[5] – وأيضا من خلال مقارنة جينومات سلالات مختلفة من الكلاب مع جينومات الذئاب. ولما كانت الجينومات تكتسب طفرات عشوائية random mutations في حمضها النووي بمرور الوقت، فإن هذه المقارنة تُستخدم كـ «ساعة جزيئية» molecular clock لتقدير الوقت الذي ظهر فيه النوع. فالمقارنات الوراثية للبشر الحاليين ساعدتنا على تجميع التسلسل الزمني والجغرافي لتطورنا، وأظهرت أن الإنسان الحديث تطور لأول مرة في شرق أفريقيا منذ 150 ألف سنة – 200 ألف سنة[6]. وبالمثل، تشير الدراسات الجينية إلى أن الكلاب نشأت في جنوب شرق آسيا، وأصبحت جزءا من المجتمع البشري مدة 33 ألف عام على الأقل[7][8]. بل أكثر من ذلك، أشار تحليل الحمض النووي الذي أجراه لوف دالين Love Dalén وزملاؤه في المتحف السويدي للتاريخ الطبيعي Swedish Museum of Natural History لعظم ذئب - من شبه جزيرة تايمير في شمال سيبيريا، قُدِّر عمره باستخدام الكربون المشع بـ 35 ألف عام - إلى أن الحمض النووي أظهر بالفعل علامات على الاختلافات الجينية المرتبطة

بالكلاب الحديثة. ووفقا لدالين، هذا يعني أن الكلاب إما أنها دُجنت في هذا الوقت، وإما أن هذه المجموعة انقسمت إلى ذئاب حديثة وسلف بري للكلاب الحديثة انقرض فيما بعد. قال دالين: «نعتقد أن أبسط تفسير هو أن الكلاب كانت مستأنسة بالفعل في وقت الانقسام»[9].

وقصة كيف بدأ الذئب البري رحلته بالضبط حتى أصبح صديقا وفيا للبشر هي موضع نقاش مطول. إحدى النظريات تقول إن البشر والذئاب التقوا لأول مرة في أثناء الصيد. يميل كلا النوعين إلى الصيد ضمن مجموعات، وعلى الرغم من أنهما ربما واجه بعضهما بعضا في أثناء ملاحقتهما فريسة مشتركة، فإنه من المرجح في بعض الأحيان أن تكون الذئاب قد اصطادت البشر والعكس صحيح. وربما خلال إحدى حملات الصيد، انفصل جرو الذئب عن قطيعه، أو قُتل القطيع وأخذ صياد بشري الجرو معه إلى المنزل. ومن ثم، على عكس ما ورد في «كتاب الأدغال» The Jungle Book للمؤلف روديارد كيبلينغ Rudyard Kipling، حيث تُربي الذئابُ الطفلَ الضائع موغلي Mowgli[10]، فقد ترعرع جرو الذئب في المجتمع البشري. في نهاية المطاف، عندما نما الجرو ليصبح ذئبا بالغا، ربما أصبح من الخطير جدا بقاؤه في المستوطنة. بافتراض أن هذا حدث على مراحل لذئاب ذات أمزجة مختلفة قليلا، فإن الفئة التي كانت أفضل انسجاما مع المجتمع البشري هي التي ستبقى تدريجيا، ومن خلال الاصطفاء الطبيعي natural selection، في المستوطنة البشرية وتتوالد مع ذئاب مُروضة مماثلة تعيش هناك.

أما النظرية الثانية فقد لا يكون ملائما التفكير فيها إذا كنت تخطط لتناول الطعام قريبا. إذ تقترح هذه النظرية أن أول احتكاك مباشر بين البشر والذئاب حدث بسبب ولع الأخيرة باستهلاك الفضلات التي يتخلص منها سكان المستوطنة البشرية[11]، بما في ذلك البراز البشري الذي كان يتراكم على حافة المستوطنات البدائية[12]. وبناء على هذه البداية البغيضة للعلاقة بينهما، فإن الذئاب، التي كانت أكثر انقيادا وأقل خوفا من البشر، ستصبح أكثر استعدادا لاستهلاك مثل هذه الفضلات: وفي نهاية المطاف سيؤدي ذلك إلى حدوث تفاعلات مع البشر وتقبل عيش الذئاب المروضة في المستوطنة.

لكي تنجح أي من النظريتين، كان على أسلافنا البشر أن يدركوا أن هناك قيمة ما في الحفاظ على رفقة هذه الكلاب، وهنا قد تكون مهارات الصيد للذئاب عاملا

رئيسا. في وقت لاحق، من خلال الاصطفاء الطبيعي، ستصبح المستوطنات البشرية التي تصطاد باستخدام ذئاب مروضة أكثر قدرة على البقاء على قيد الحياة بسبب كفاءتها الأكبر في جلب اللحوم إلى المنزل. ومما يعزز هذا الاحتمال، نجد أن بعض القبائل في نيكاراغوا تعتمد حتى اليوم على الكلاب للكشف عن الفريسة، في حين أن صائدي الموظ moose التقليديين في القطب الشمالي تزداد فرصة نجاحهم في اقتناص فريسة بنسبة 56 في المائة عندما يستخدمون الكلاب[13].

بالإضافة إلى تطور رابطة بين البشر وذئابهم المُروضَة، ربما ساعد هذا النشاط المشترك بين النوعين في اختيار الذئاب الأنسب لهذا الدور، وربما أيضا انتخاب البشر الذين يمكنهم أن يصطادوا على نحو أفضل بمساعدة الذئاب. على سبيل المثال، تعتقد بات شيبمان Pat Shipman من جامعة ولاية بنسلفانيا Pennsylvania State University أن العمل مع الذئاب ربما أدى إلى ظهور سمة مميزة عند البشر - وهي ظهور الصلبة sclera البيضاء والقزحية iris الملونة والبؤبؤ pupil الأسود - وهي تتناقض مع أعين الرئيسيات الأخرى التي لديها صُلبة داكنة. ونظرا إلى احتواء عيون الذئاب أيضا على صُلبة بيضاء، فإن شيبمان تعتقد أن هذه السمة تطورت لدى البشر للمساعدة على التواصل مع رفاقنا الجدد من عائلة الكلاب. من الأسهل بكثير معرفة ما يحدق فيه البشر/الحيوانات إذا كان لديهم صُلبة بيضاء. وتُجادل شيبمان بأن هذا التغيير ربما ساعد البشر على التواصل فيما بينهم، لأنه «يوفر شكلا مفيدا جدا من التواصل غير اللفظي وكان من الممكن أن يكون مفيدا للصيادين الأوائل، الذين كانوا سيتمكنون بفضله من التواصل بصمت ولكن على نحو فعال جدا»[14].

هذا، وتعتقد شيبمان أن التحالف الجديد بين البشر والذئاب كان مهما جدا إلى درجة أنه ربما كان عاملا رئيسا في اختفاء إنسان النياندرتال Neanderthal، الذي انقرض منذ نحو 30 أو 40 ألف عام.

وتتراوح تفسيرات هذا الانقراض من تأثير تغير المناخ، أو الإبادة الجماعية على يد البشر المعاصرين، أو الصراع على الموارد الشحيحة بين النياندرتال والبشر - والتي فاز بها نوعنا البشري في نهاية المطاف بفضل مهاراتنا المتفوقة. وتميل شيبمان إلى السيناريو الأخير ولكن مع تفصيل إضافي، وهو أن الذئاب المروضة أعطتنا الأفضلية

في هذه المسابقة. إذ تقول: «كانت الكلاب الذئبية wolf-dogs البدائية على الأرجح تتعقب بعض الحيوانات، مثل الأيائل وثيران البايسون، وتضايقها وتستمر في مطاردتها حتى تتعب. بعد ذلك، يجهز عليها البشر بالرماح أو الأقواس والسهام». هذا يعني أن الكلاب لم تكن بحاجة إلى الاقتراب من هذه الحيوانات الكبيرة المحاصرة للقضاء عليها - غالبا ما تكون هذه المرحلة أخطر مراحل الصيد - في حين لم يكن على البشر استنزاف طاقتهم في تتبع الفريسة وإرهاقها[15]. في الوقت الذي تُعتبر فيه مثل هذه التكهنات مثيرة للاهتمام، بيد أنه من الصعب تأكيدها في غياب جهاز يعيد عرض صور عصور ما قبل التاريخ. لكن ما يكشفه تحليل الجينوم بيقين أعلى بكثير هو التغيرات الجزيئية الدقيقة التي حدثت مع تطور الذئاب إلى كلاب

يشير هذا التحليل إلى أن الكلاب هي نتاج عملية تسمى استدامة المرحلة اليَرقية neoteny، وهي عملية يبدو أيضا أنها كانت محورية في التطور البشري. فبفعل استدامة المرحلة اليَرقية يحتفظ النوع المتطور بسمات الطفولة في مرحلة البلوغ. لذلك نجد أن للبالغين من البشر كثيرا من السمات الجسدية المشتركة مع صغار القردة، وليس الأكبر سنا، مثل امتلاك وجه أكثر تسطحا وأعرض مساحة، وجسم غير مغطى بالشعر، ووجود ضخامة في الرأس بالمقارنة مع الجسد[16]. كان هذا التباطؤ في النمو حاسما في التطور البشري، مما سمح بقدرة أكبر على التعلم. وتشير الدراسات الحديثة إلى أنه من خلال التغيرات الجينية التي تعزز استدامة المرحلة اليَرقية، احتفظت الكلاب البالغة أيضا باستعدادها للتعلم حتى مرحلة البلوغ، وهذه السمة غير موجودة لدى الذئاب البالغة. وساعد ذلك الكلابَ على اكتساب مهارات مهمة لمساعدة أسيادها من البشر، مثل تعلم تتبع الفريسة وجلبها، بالإضافة إلى حب التعلم وأداء الحيل التي ربما عززت جاذبيتها كحيوانات أليفة. ومن المهم الإشارة إلى أنه في الوقت الذي تميل فيه الكلاب في أغلب الأحيان إلى التنافس على الأشياء عند اللعب مع الكلاب الأخرى، فإنها عادة ما تكون أكثر تعاونا عندما يكون شريكها في اللعب إنسانا[17]. وهذا كله ربما ساعد على تطوير العلاقة بين الكلب والمالك.

ثمة سمة أخرى مهمة لدى الكلاب تتمثل في قدرتها على تناول نظام غذائي متنوع. إذ كشف التحليل الجيني الذي أجرته كيرستين ليندبلاد-توه Kerstin

Lindblad-Toh من جامعة أوبسالا Uppsala University بالسويد، أن الكلاب تختلف عن الذئاب في عديد من الجينات التي تساعد على تحويل النشويات عن طريق الهضم إلى سكريات[18]. ونتيجة لذلك، على الرغم من أن كلابنا الأليفة تحب تناول شرائح اللحم، فإنها تشعر بالسعادة أيضا وهي تلتهم الأرز أو البطاطس. وكان هذا التغيير مهما في تسهيل تكيف الكلاب مع الحياة حول البشر، لأنه كان يعني أنه يمكن لهذه الكلاب تناول فتات الطعام الذي لم يكن يستسيغه البشر ولذلك كانوا يرفضون أكله. من الواضح أن عددا من التغييرات المعقدة - السلوكية والجسدية - حدثت في أثناء التحول من ذئب إلى كلب، ولكن ما هو واضح بالنسبة إلى بيتر سميث Peter Smith - المتخصص في بيولوجيا الحفاظ على الطبيعة والرئيس التنفيذي لصندوق وايلدوود البريطاني British Wildwood Trust - هو أن «العلاقة العميقة والراسخة كانت موجودة بين الإنسان والذئاب - التي أصبحت كلابنا الآن - منذ عشرات الآلاف من السنين، وهذا هو السبب في أننا نحب الكلاب كثيرا. إنها جزء من تطورنا إلى مجتمع حديث»[19].

قط متطفل

وعلى الرغم من أن الكلاب قد تكون أقدم صديق للبشرية، فإن القطط تُعتبر المنافس الرئيس الآخر على عواطفنا، إلى درجة أنها الآن أكثر الحيوانات الأليفة شعبية في العالم، إذ تفوق عدد الكلاب بنحو ثلاثة إلى واحد[20]. ومما لا شك فيه أن العامل الذي أسهم في هذه الشعبية هو كون القطط أكثر اعتمادا على الذات من الكلاب - لذلك فهي لا تتطلب أي تدريب تقريبا؛ ويمكنها تنظيف نفسها بنفسها؛ وقد تترك لوحدها من دون أن تشعر بالوحشة لغياب مالكها، ولكنها على الرغم من ذلك ترحب بنا (عادة) بحرارة عند عودتنا إلى المنزل.

ولبعض الاختلافات السلوكية بين القطط والكلاب أساسٌ في بيولوجيا النوعين اللذين تطورت منهما هذه الحيوانات الأليفة، وهما القطط البرية والذئاب. ولكنها تعكس أيضا الطرق المتميزة التي دخل بها هذان النوعان حياتَنا وتطورهما اللاحق. على الرغم من أن البشر قد تعايشوا مع الكلاب مدة 30 ألف عام على الأقل، فإن تحليل الجينوم يشير إلى أن القطط انضمت إلى أسرنا فقط قبل 10 أو 12 ألف عام.

ولهذا صلة واضحة بالفترة التي حدثت خلالها الثورة الزراعية، عندما بدأ البشر لأول مرة بزراعة ما يكفي من الحبوب لتجميع مقدار زائد على الحاجة، ومن ثم نشوء الحاجة إلى تخزين الحبوب[21].

فمع جمع ومراكمة الحبوب بهذه الطريقة صار من الممكن ولأول مرة للبشر العيش معا في مجموعات كبيرة، ما أدى إلى ولادة المدن.

لكن مخازن الحبوب جذبت أيضا الفئران والجرذان. ولا بد أن تكون القطط البرية التي تفترس هذه القوارض قد أحدثت فرقا كافيا في قدرة الناس في المدن الجديدة على المحافظة على حبوبهم آمنة حتى يُرحب بها في المستوطنات البشرية هذه. يبدو أن النطوفيين Natufians، الذين سكنوا منطقة بلاد الشام في الشرق الأوسط - وينظر إليهم على نطاق واسع باعتبارهم من اخترع الزراعة - كانوا أول من جذب القط العربي البري إلى حياتهم بهذه الطريقة[22]. وفي وقت لاحق، أصبحت القطط في مصر القديمة مهمة جدا إلى درجة أنها كانت تُعبد كآلهة[23].

على الرغم من أن العلاقة الأولية للناس بالقطط في تلك المدن الأولى كانت على الأرجح أشبه بعلاقتهم اليوم بالثعالب الحضرية، التي تتكيف مع البيئة البشرية من دون أن تتخلى عن طبيعتها البرية الأساسية، فإن فائدة القطط البرية وما تلاها من تطور أدى إلى استيعابها في الأسر البشرية. وقدم التحليل الأخير لجينومات القطط المستأنسة، مقارنة بجينومات القطط البرية، بعض الرؤى الرائعة بشأن هذا التطور. إذ كشف هذا التحليل أن القطط المنزلية تختلف من حيث الجينات التي تتحكم في السلوك العدواني، وتشكيل الذكريات، والقدرة على التعلم من كل من المحفزات القائمة على الخوف والمكافأة[24]. فوفقا لعالِم الحيوان الإنساني anthrozoologist جون برادشو John Bradshaw من جامعة بريستول Bristol University، فإن مثل هذه التغييرات الجينية «تمنح صغار القطط المدجنة القدرة على أن تُستأنس مع البشر - ولكن إذا لم تقابل البشر حتى تبلغ أكثر من 10 أسابيع من العمر، فإنها يمكن أن تظل «برية» مثل أي قطة برية أخرى»[25]. بالإضافة إلى ذلك، يتمتع رفاقنا من القطط، مثل الكلاب، بالقدرة على تناول نظام غذائي متنوع لا يقتصر فقط على اللحوم، مما يسهل عليها التكيف مع نمط الحياة المنزلي عبر تناول فتات المائدة.

لذلك للقطط المستأنسة أمعاء أطول من أبناء عمومتها البرية، وتمتاز بتعزيز نشاط الجينات التي تساعد على هضم المواد النباتية الدهنية[26].

لكن من نواحٍ أخرى، فإن درجة شبه القطط بالقطط البرية أكبر من درجة شبه الكلاب بالذئاب، أو كما يقول برادشو، فإن القطط الحديثة لديها «ثلاثة كفوف مغروسة بقوة في البرية»[27]. ربما يعود هذا إلى أن تطورها حدث منذ فترة أقرب، ولكنه قد يعكس أيضا حقيقة أنه على الرغم من أن القطط الأولى أظهرت فائدتها للأشخاص الذين يعيشون في المدينة بسبب مهاراتها في اصطياد القوارض، فإن اختيار البشر لها بسبب هذه المهارات ربما لم يحدث بالطريقة نفسها التي اختاروا بها الكلاب بناء على سمات محددة كانت مفيدة لهم في أثناء الصيد. وهذا ربما يفسر لماذا يمكن أن تكون القطط حنونة أو منعزلة أو هادئة أو وحشية، وذلك لأن قربها من القطط البرية أكبر بكثير من قرب الكلاب إلى الذئاب.

ترويض الأرض

بينما كانت القطط تحمي مخازن حبوبنا في العصور القديمة، كان يجب أن تأتي تلك الحبوب من النباتات، وكانت السمة الرئيسة للثورة الزراعية هي زراعة أنواع النباتات البرية في مكان ثابت للمرة الأولى. والبشر ليسوا الكائنات الحية الوحيدة التي تزرع أنواعا أخرى - بعض أنواع النمل والخنافس والأرضة (النمل الأبيض) «تزرع» الفطريات Fungus[28] - لكننا الوحيدون الذين يفعلون ذلك على هذا النطاق الواسع وبهذا العدد الكبير من الأصناف الزراعية المختلفة. والأهم من ذلك، فإن الزراعة تتطور باستمرار، مثلما تتطور وسائلنا التقنية على نحو عام. وهكذا، منذ اللحظة التي بدأ فيها البشر في زراعة النباتات البرية، بدأنا أيضا في اختيار سمات محددة في هذه النباتات، وهكذا بدأ تطور مختلف الأنواع المدجنة من النباتات.

والآن، من خلال تحليل الجينوم، بدأنا في فهم الأساس الجزيئي لتطور المحاصيل الأساسية مثل الأرز والذرة والقمح[29]. الواقع أن جميع محاصيل الحبوب هذه هي أنواع مختلفة من الأعشاب، وعلى المستوى الجيني فهي أكثر تشابها بكثير مما قد يبدو من اختلافاتها السطحية. وقد أدى التحسين الانتقائي من قبل البشر human selection إلى تطوير هذه الأنواع المتميزة من النباتات ذات السمات المختلفة جدا

من المواد الغذائية. في بعض الحالات، اضطلعت مجموعات سكانية مختلفة أيضا بتحسينات انتقائية معينة بناء على سمات متميزة للنبتة نفسها: لذلك في بعض أجزاء العالم يأكل الناس تقليديا الأرز طويل الحبة، في حين يفضل آخرون الأصناف اللزجة قصيرة الحبة[30].

في بعض الحالات، بمرور الوقت تغيرت السمات التي يتم على أساسها استيلاد نبتة معينة. لذلك كان الخس يزرع في الأصل في مصر القديمة لبذوره، التي كانت تستخدم لإنتاج الزيت، ولم يكن يوجد في النبتة الأصلية رأس من الأوراق العريضة؛ فقط في وقت لاحق أصبح هناك تحسين انتقائي للنباتات ذات الأوراق الكبيرة[31]. وفي الوقت نفسه، كان الملفوف، الذي هو جزء من عائلة الخردل، ساما جدا إلى درجة أنه كان يؤكل بكميات صغيرة لخواصه الطبية. ولم يتطور إلى تلك النبتة غير السامة التي نتناولها اليوم من دون التعرض لأي أذى إلا من خلال الاستيلاد الانتقائي selective breeding[32]. هذه التغييرات فيما ينظر إليه باعتباره سمات مهمة حتى في النبتة ذاتها تشكل تحديا أمام الدراسات الجينومية لنباتات المحاصيل. ربما يكون قد انتُقيت اتجاهات تطورية متناقضة تماما في مراحل مختلفة من تاريخ النبتة، وهذا يعقد التحليل الجيني[33].

بالإضافة إلى تحديد الاختلافات الجينية التي تشكل أساس السمات المحددة لنبات محلي معين، قدم لنا تحليل الجينوم أيضا رؤى عميقة أكثر عمومية بشأن الآليات الجزيئية الكامنة وراء التدجين. لذلك نحن نعلم الآن أن كل نبات داجن مر بعملية تطورية تسمى «متلازمة التدجين» **domestication syndrome** التي سهلت زراعته كمحصول. على سبيل المثال، في الأرز، شملت هذه المتلازمة فقدان قابلية التناثر shattering (أي أن البذور لا تنفصل عن الساق المركزية قبل الحصاد)، وزيادة في حجم البذور، ونمو جميع البذور في وقت واحد حتى يمكن حصادها في وقت واحد[34]. وقد حدد العلماء ميزات مماثلة في تطور محاصيل الحبوب الأخرى

بالطبع، الزراعة لا تتعلق بالنباتات فقط. سُلسِلت الآن جينومات الحيوانات والطيور التي يربيها البشر لإنتاج اللحوم، مثل الخنازير والأغنام والأبقار والماعز والدجاج، وتجري المقارنات، حيثما أمكن، مع جينومات الأنواع البرية التي نشأ منها الحيوان المدجن. فقد سبق أن كشفت دراسات ميريت فريدولم Merete Fredholm

وزملائها في جامعة كوبنهاغن Copenhagen University - التي قارنت بين الخنازير الداجنة والخنازير البرية - عن الاختلافات الجينية التي تكمن وراء سمة واحدة ملحوظة جدا للخنازير الداجنة - وهي أنها أطول بكثير مقارنة بالخنزير البري[35]. تمتع الخنازير بطول أكبر هو ميزة للمزارعين لأن هذا يعني أن كل حيوان على حدة سينتج قدرا أكبر من اللحم. وتقول فريدولم: «هناك بعض المتغيرات الجينية التي تجعل الخنزير ينمو إلى حجم أطول. في الأصل، كانت طفرة جينية نادرة، ولكنها موجودة اليوم في جميع الخنازير المدجنة تقريبا»[36]. أدت إحدى هذه الطفرات إلى زيادة عدد العظام في عمودها الفقري، مقارنة بالخنازير البرية.

قد تفترض أن تدجين الحيوانات مثل الخنازير لإنتاج اللحوم لن يؤدي إلا إلى تغييرات في جينومات الحيوانات التي تؤكل. ولكن الأبحاث الجديدة أثبتت أيضا وجود بعض التغييرات الجينية المذهلة لدى البشر الذين بدأوا للمرة الأولى في تربية الخنازير من أجل لحومها. درس العلماء، بما في ذلك ماثيو كوب Matthew Cobb من جامعة مانشستر University of Manchester، الاختلافات الجينية بين المجموعات السكانية البشرية في ترميز الجينات لما يُسمى «المستقبلات الشمية» olfactory receptors التي تكشف عن روائح مختلفة[37]، ووجدوا أن أحد الجينات، وهو المستقبل الشمي (OR7D4) الذي يمكننا من اكتشاف رائحة تسمى أندروستينون androstenone - وهو هرمون جنسي تنتجه ذكور الخنازير ويوجد في لحم الخنزير - يختلف بين المجموعات السكانية البشرية المختلفة. اعتمادا على المتغير الجيني OR7D4 الخاص بهم، يستجيب الناس على نحو مختلف للأندوروستينون - لذلك يجده بعض الأفراد كريها، وبعضهم مستساغا، والبعض الآخر لا يستطيع أن يشم رائحته على الإطلاق. بيد أن تركيز هذه الأنماط المتميزة يظهر توزيعا مثيرا للاهتمام في أجزاء مختلفة من العالم. يقول كوب «وجدنا أن المتغيرات الجينية التي تمكنك من شم هذه الرائحة ممثلة تمثيلا كبيرا جدا في أفريقيا التي جئنا منها جميعا»، ثم يضيف «في أوروبا وآسيا، هناك زيادة في عدم القدرة على شم هذه الرائحة بسبب التغيرات في حمضهم النووي»[38]. لكن هذه المناطق هي بالضبط الأماكن التي دُجِّن فيها الخنازير للمرة الأولى، ويعتقد كوب أن هناك سببا وجيها لذلك إذ يقول «تنص فرضيتنا على أن هذه الطفرات مكنت الناس من

أكل لحم الخنزير البري من دون الشعور بالاشمئزاز وأن هذا ساعد أولئك السكان على البقاء على قيد الحياة»[39].

وعلى الرغم من أن إنتاج اللحوم هو السبب الرئيس لتدجين الحيوانات، فإنه ليس السبب الوحيد. فقد ربى أسلافنا الأغنام والماعز لصوفها، والثيران والخيول كوسيلة للنقل، وهنا أيضا يقدم تحليل الجينوم رؤى جديدة. على سبيل المثال، أظهر تحليل جينوم الماعز الكشميري أن الجينات المسؤولة عن ظهور الكيراتين keratins - أي البروتينات الرئيسة في الجلد والأظافر والشعر - وتلك التي تنظم نمو الشعر تختلف اختلافات طفيفة في هذه السلالة من الماعز، وهو ما يجعل صوفها ناعما على نحو خاص[40]. وفي الوقت نفسه، من خلال دراسة جينومات سلالات الخيول المختلفة، أظهرت فيرا وارموث Vera Warmuth وزملاؤها في جامعة كيمبريدج Cambridge University أن الخيول البرية دجنت للمرة الأولى في السهوب الأوراسية الغربية western Eurasian Steppe - أوكرانيا الحديثة وغرب كازاخستان - منذ نحو 6 آلاف عام. هذا، ويعتقد مايكل هوفريتر Michael Hofreiter من جامعة يورك أن الكشف عن الجدول الزمني والجغرافي لتدجين الخيول بهذه الطريقة سيكشف عما هو أكثر من مجرد تاريخ هذه الحيوانات. إذ يقول «لقد غيَّر تدجين الخيول ثقافة البشر تغييرا كبيرا. فقد غيَّر الحرب، وغيَّر النقل. إن دراسة ماضي الخيول يمكن أن تخبرنا بأمور كثيرة عن ماضينا»[41].

ليست الجينومات الخاصة بحيوانات المزارع المدجنة وحدها التي تخضع للبحث الدقيق، ولكن أيضا الكائنات الحية الدقيقة التي تصيبها بالأمراض. وهذه الأبحاث تتحدى الافتراضات القديمة بشأن انتشار بعض الأمراض. أحد هذه الفرضيات هو أن معظم الأمراض التي تصيب البشر جاءت في الأصل من حيوانات المزارع. هذا هو أحد الأسباب التي تجعل جارِد دايموند Jared Diamond من جامعة كاليفورنيا University of California، في لوس أنجلوس، يعتقد أن الثورة الزراعية كانت «أسوأ خطأ في تاريخ الجنس البشري»[42]. وتنبع فكرة أن معظم الأمراض البشرية هي أحد إفرازات الزراعة من خلال الملاحظات التي تشير إلى أن مرض الجدري smallpox يشبه جدري البقر cowpox ومرض الحصبة measles يشبه الطاعون البقري rinderpest، وهو مرض للماشية، وما إلى ذلك. وبالتأكيد، فإن المقارنات بين

جينومات أشكال المتعضيات التي تصيب البشر وحيوانات المزرعة بالأمراض تميل إلى تأكيد فكرة أن الزراعة، على الرغم من كونها نعمة على نحو عام، كانت أيضا لعنة من هذا المنطلق[43].

ولكن الدراسات الحديثة كشفت أيضا عن استثناءات مثيرة للاهتمام يبدو فيها أن البشر هم الذين بدأوا بإصابة الحيوانات بالأمراض. لذلك على الرغم أنه من المفترض منذ فترة طويلة أن السل، الموجود لدى كل من الأبقار والبشر، قد انتقل إلينا من هذه الحيوانات، فإن الأدلة الجينومية الجديدة تشير إلى أن البشر كانوا أول من تعرض للإصابة بهذه البكتيريا ثم نقلوها لاحقا إلى الأبقار[44]. ثمة افتراض شائع آخر وهو أننا اكتسبنا الديدان الشريطية للمرة الأولى من الخنازير، نظرا إلى أننا يمكن أن نصاب بهذه الطفيليات من خلال تناول اللحم الملوث وغير المطبوخ جيدا. ولكن التحليل الجيني يشير إلى أن البشر في هذه الحالة أيضا كانوا أول من نقل هذا المرض إلى حيوانات المزرعة[45].

العديد من السلالات الجديدة

تُربى الحيوانات الداجنة أيضا للأغراض الجمالية في المقام الأول. أقول في المقام الأول لأن الكلب أو القط الحائز جوائز يمكن أن يكون حيوانا أليفا بالإضافة إلى كونه يُستخدم في الاستعراض. الواقع أن استيلاد السلالات pedigree breeding يُعتبر ظاهرة حديثة نسبيا؛ ولذلك فإن العدد الكبير من سلالات الكلاب التي نعتبرها الآن أمرا واقعا يعود إلى أقل من مائتي عام، إلى العصر الفيكتوري تحديدا[46]. والثورة الصناعية، التي غذَّت صعود الرأسمالية الحديثة، أفرزت أيضا وللمرة الأولى طبقة وسطى كبيرة الحجم لديها كل الوقت والمال لتدليل نفسها[47]. ولم يكن استيلاد سلالات معينة من الكلاب والقطط الشكل الوحيد لهذا التدليل، بل شمل أيضا استيلاد الحمام، وحتى الفئران، واستعراضها في المسابقات. ونظرا إلى أن هذا الاستيلاد التنافسي ينطلق من مفاهيم جمالية بحتة، فقد أنتج، خلال فترة زمنية قصيرة جدا، 400 سلالة من الكلاب تنطوي على تشكيلة رائعة على صعيد الحجم والشكل والمظهر، بدءا من التشيواوا Chihuahua الصغير وصولا إلى الدنماركي العظيم Great Dane الضخم[48].

أدت دراسة سلالات النسب دورا مهما في العلوم البيولوجية، مثل تحفيز نظرية تشارلز داروين للتطور عبر الاصطفاء الطبيعي[49]. صحيحٌ أن الفضل في ذلك يرجع إلى رحلته حول العالم على متن سفينة صاحبة الجلالة بيغل HMS Beagle التي ساعدته على صياغة هذه النظرية؛ لأنها أتاحت له فرصة الاطلاع على عديد من الأنماط الطبيعية من الحيوانات والنباتات[50]. ولكن ثمة محفزا آخر لا يقل عنه أهمية وهو رصد داروين كثيرا من سلالات الحمام التي أنشأها «هواة تربية الحمام» pigeon fanciers في بريطانيا، فقد أظهروا مدى سرعة تأثر الحجم والشكل والبُنية بالانتخاب الاصطناعي. وكان العُرف crest – وهو الريش الموجود على الرقبة والرأس والذي ينمو إلى الأعلى وليس الأسفل، كما هي الحال في الحمام البري – من الأشياء التي يركز عليها هواة تربية الحمام من أجل الاستيلاد الانتقائي[51]. وقد وصف مايكل شابيرو Michael Shapiro - من جامعة يوتا الذي درس الجوانب الجينية لتشكل العُرف - الأنواع المختلفة للعُرف؛ فيقول «بعضها صغير ومدبب. وبعضها الآخر يبدو أشبه بصدفة خلف الرأس؛ ويعتقد البعض أنها تشبه تسريحات الشعر الطويلة في الخلف. وقد يكون بعضها مبالغا به إلى درجة أنها تبدو أشبه بـ «الياقات الإليزابيثية» Elizabethan collar[52] كانت دراسة داروين للحمام - التي بدأت في مارس 1855 - قائمة على منهجية صارمة لجمع الحقائق بشأن هذا التنوع في أحد الأنواع الداجنة: «فهي ليست مجرد تسلية»[53]. ولكن، بحلول نوفمبر من ذلك العام كتب إلى صديقه الجيولوجي تشارلز لايل Charles Lyell، الذي كان يخطط للقيام بزيارة: «سأريك حمامي! التي - في رأيي - هي أعظم متعة يمكن تقديمها للبشر»[54]. كان داروين مهووسا بتلك الصيحة التي كانت شائعة جدا في بريطانيا في منتصف القرن التاسع عشر إلى درجة أنها انتشرت بين جميع الطبقات الاجتماعية؛ حيث كان عمال المناجم والنساجون والملكة فيكتوريا نفسها من بين عديد من المتحمسين لها.

وكان ويتويل إلوين Whitwell Elwin - الذي راجع مخطوطة كتاب داروين غير المنشور والذي يشرح فيه أفكاره بشأن التطور - قد رفض ذلك العمل جملة وتفصيلا، واصفا إياه بأنه «نموذج للخيال الجامح والأخرق... فإذا نظرنا إليه كمخطط دراسة فإنه تفصيلي أكثر من اللازم، وإذا نظرنا إليه كمناقشة شاملة للمسألة فهو

ليس جامعا بما فيه الكفاية»[55]. ولكنه أُعجب بالقسم المتعلق بالحمام، وأوصى داروين بالتخلي عن المخطوطة الرئيسة وكتابة كتاب مختصر عن الحمام عوضا عن ذلك. وقال «الجميع مهتم بالحمام»، وكتاب مثل هذا «سيستعرض في كل مجلة في المملكة وسيوضع قريبا على كل طاولة»[56]. تجاهل داروين وناشره تلك النصيحة، وكانت النتيجة صدور كتاب أصل الأنواع Origin of Species، وليس كتيب الحمام الصغير The Little Book of Pigeons. ولكن رصد داروين للانتخاب الاصطناعي وكيف أنتج كثيرا من السلالات المتباينة من طائر الحمام كان خطوة أساسية في تطور نظريته. وقد أدى ذلك إلى إدراكه أن هذا الانتخاب يمكن أن ينشأ أيضا في الطبيعة، فالتنافس على الموارد الشحيحة قد يؤدي إلى اكتساب بعض الأنواع ضمن المجموعة، والتي تزدهر في مثل هذه الظروف، قدرةً أكبر على البقاء على قيد الحياة وإنتاج ذرية ترث سماتها[57].

في الآونة الأخيرة، أصبحت الدراسات التي أُجريت على سلالات النسب مهمة بطريقة مختلفة، من خلال تقديم رؤى جديدة بشأن الأساس الجيني للمرض الذي يصيب الإنسان. نظرا إلى أن الكلاب والقطط الأليفة تشاركنا منازلنا وطعامنا (على الرغم من أن هذا أصبح أقل الآن في المجتمعات التي يشتري فيها الناس أغذية مخصصة للحيوانات الأليفة)، فإن بيئتهم أيضا تشبه بيئتنا أكثر من أنواع الثدييات الأخرى. والأهم من ذلك أن العدد الهائل من أنواع الكلاب والقطط لا يختلف فقط في الحجم والشكل والسلوك، ولكن له أيضا قابلية مختلفة للإصابة بأمراض معينة[58]. والآن، من خلال تحليل جينومات هذه السلالات المتباينة، أصبح من الممكن تحديد الأساس الجزيئي لهذه الاختلافات بدقة، وهو أمر ذو أهمية ليس فقط للطب البيطري، بل أيضا للطب البشري.

لذا فإن النوم القهري narcolepsy - وهو اضطراب الدماغ الذي يسبب نوم الشخص فجأة في أوقات غير مناسبة والذي يمكن أن يكون قاتلا، مثلا في أثناء القيادة - شائع بشكل خاص في سلالة كلاب الصيد دوبرمان Dobermann Pinschers. وقد حدد تحليل الجينوم لهذه السلالة وجود صلة بين هذه الحالة والجين الذي ينظم امتصاص الدماغ لناقل عصبي يسمى الهيبوكريتين hypocretin[59]، وأظهر التحليل اللاحق لسائل الدماغ للبشر المصابين بالنوم

القهري أنهم يفتقرون إلى هذه المادة الكيميائية. وقد تكشف الدراسات بشأن كيفية منع الهيبوكريتين للنوم عن طرق للوقاية من النوم القهري، كما قد تؤدي من ناحية أخرى إلى اكتشاف علاجات للأرق. في غضون ذلك، توصلت دراسة بقيادة ليزلي ليونز Leslie Lyons من جامعة ميسوري University of Missouri إلى أن أحد الأسباب المهمة للفشل الكلوي في الشيخوخة - داء الكُلى متعدد الكيسات polycystic kidney disease - يرتبط بحدوث طفرات في الجين نفسه لدى كل من البشر والقطط[60]. ولما كانت بعض سلالات القطط معرضة للإصابة بداء السكري من النوع الثاني والربو والحالات الأخرى الموجودة عند البشر، يجري البحث الآن عن جينات القطط المرتبطة بهذه الحالات.

كما أن دراسة الطفرات التي تحدث بشكل طبيعي في سلالات الحيوانات الأليفة المختلفة تؤدي إلى تحديد الجينات المشاركة في تشكيل بنية الجسم. القزامة dwarfism هي سمة مميزة لسلالات الكلاب مثل الكلاب داخهند Dachshunds والبكيني Pekingese والباسيت Basset. في كل هذه السلالات، هذا يرجع إلى تغيير في الجين الذي يرمز إلى عامل نمو الأرومة الليفية fibroblast growth factor، والذي، كما يوحي اسمه، يشارك في النمو[61]. أما التغييرات التي تحدث في جين آخر - الجين المرمز لبروتين تشكل العظام bone morphogenesis protein (اختصارا BMP) - فهي المسؤولة عن الجماجم ذات الأشكال المختلفة لكلاب الرعي Sheepdogs ذات الأنوف الطويلة، مقارنة بالوجه المفلطح لكلب البولدوغ[62]. يمكن أن يؤدي فهم كيفية أداء البروتين BMP هذا الدور إلى رؤى جديدة في الأساس الجزيئي لاضطرابات الجمجمة والوجه عند الإنسان.

قد تؤدي دراسات التقلبات السلوكية لدى الحيوانات الأليفة إلى رؤى جديدة للاضطرابات النفسية البشرية[63]. فكلاب الصيد الدوبرمان معرضة بشكل خاص إلى حالة تجعلها تطارد ذيولها لساعات متتالية، أو لعق دمية أو أحد كفوفها قهريا لدرجة تؤثر في نومها أو أكلها. يُعتقد أن هذا الاضطراب القهري للكلاب له أوجه تشابه مع اضطراب الوسواس القهري obsessive-compulsive disorder (اختصارا OCD) عند البشر. وفي بعض الأحيان تبالغ كلاب البوردر كوليز Border Collies في رد فعلها تجاه الضوضاء الصاخبة بطريقة مشابهة للأشخاص الذين يعانون اضطراباتِ

القلق anxiety disorders. ولكن في حين أن التقلبات السلوكية غالبا ما تكون خاصة بسلالات معينة، فإنه في بعض الحالات الأخرى قد يؤدي الكلب سلوكا غير معتاد في سلالته. وهناك الآن مشروع جديد يسمى كلاب داروين Darwin's Dogs، يديره علماء في جامعة ماساتشوستس University of Massachusetts، يحاول تحديد الروابط الجينية لهذه الخصائص السلوكية[64]. ميراندا وركمان Miranda Workman من بوفالو، نيويورك، هي واحدة من أصحاب الحيوانات الأليفة الذين سجلوا كلابهم في هذه الدراسة، لأنها تريد أن تعرف لماذا لدى كلبتها أثينا، وهي من سلالة كلاب الراعي الهولندي Dutch Shepherd، جانب مرح لا يوجد عادة لدى سلالة كلاب الحراسة هذه، ولماذا كلبها شيرلوك، وهو من سلالة جاك راسل Jack Russell، أكثر خجلا وحساسية من معظم الكلاب. إذ تقول: «لدي بعض الكلاب التي لا تتناسب بالضرورة مع الصورة النمطية لسلالتها. فهل السبب هو أن بيئتها مختلفة أم أنها هي مختلفة؟ سيكون من الممتع معرفة سبب ذلك»[65].

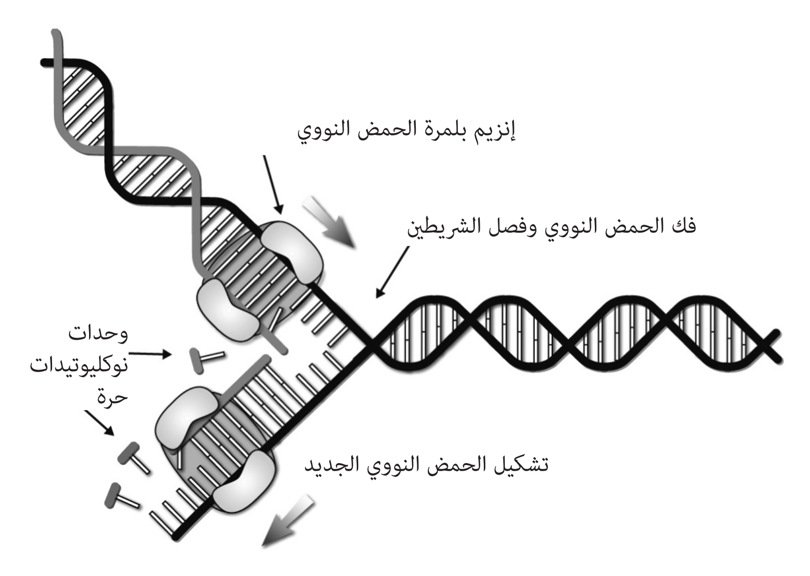
كائنات طافرة مولودة طبيعيًّا

على الرغم من أن دراسة الطفرات التي تحدث بشكل طبيعي لدى الكلاب والقطط لأغراض طبية حيوية قد تكون أمرا مستجدا، كما هو مطبق على الأنواع الحية الأخرى في بيئة تجريبية، فإنها بعيدة كل البعد عن كونها فكرة جديدة. الواقع أن علم الوراثة ارتبط ارتباطا وثيقا بتمحيص أصول الطفرات منذ أواخر القرن التاسع عشر. في الوعي الشعبي تميل كلمة «طافر» (مسخ) mutant إلى استحضار صور الوحوش ذات العيون الجاحظة، أو الكائنات التي تتمتع بقوى خارقة مثل الرجل العنكبوت أو الـ «هالك المذهل» Incredible Hulk[66]. ولكن من الناحية العلمية فإن الطافر هو مجرد كائن حي له خاصية جديدة ناتجة عن تغيير في حمضه النووي[67]. الطفرة هي نتيجة طبيعية لتعرض الحمض النووي للصدمات البيئية، سواء من الإشعاع أو المواد الكيميائية؛ كما أن عملية نسخ الحمض النووي DNA copying process ذاتها تُعتبر مصدرا مهما آخر للطفرة.

كان اكتشاف واتسون Watson وكريك Crick للبنية اللولبية المزدوجة الشهيرة للحمض النووي في العام 1953 أمرا مهما لأنه أشار على الفور إلى كيفية نسخ

«جزيء الحياة» molecule of life هذا لنفسه[68]. ما يحدث هو أن شريطي اللولب الحلزوني ينقسمان إلى اثنين فتتشكل نسخة طبق الأصل عن كل منهما، فيُجمِّع إنزيم بلمرة الحمض النووي قطعَ الشريط الجديد من وحدات «النيوكليوتيد» nucleotide التي تشكل جزيء الحمض النووي (انظر الشكل 1).

على الرغم من كون عملية النسخ replication process دقيقة جدا، فإنها تعاني أحيانا وقوع بعض الأخطاء. ولمكافحة الطفرات - سواء كانت ناتجة عن الإشعاع أو التلف الكيميائي أو عملية النسخ - فإن الكائنات الحية، بدءا من البكتيريا ووصولا إلى البشر، تستخدم أشكالا مختلفة من آليات إصلاح الحمض النووي. وقد تتضح مدى أهمية آليات الإصلاح هذه عند النظر إلى الأفراد تعيسي الحظ الذين يفتقرون إليها. الأشخاص المصابون بحالة تسمى جفاف الجلد المصطبغ xeroderma pigmentosum معرضون بشدة لتلف الحمض النووي بفعل أشعة الشمس فوق البنفسجية[69].



الشكل (1): عملية نسخ الحمض النووي

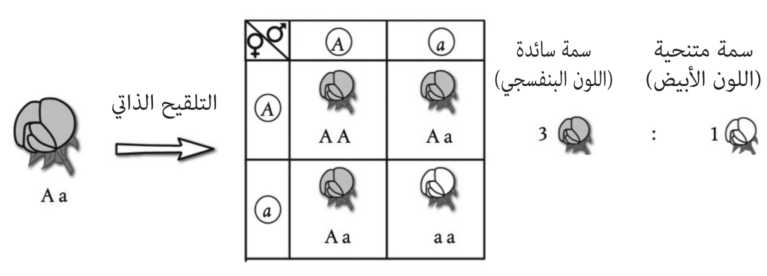
حتى التعرض على مدى فترة وجيزة لأشعة الشمس العادية يؤدي إلى ظهور بثور على جلد هؤلاء الأشخاص، ويكونون عرضة للإصابة بسرطان الجلد. ثمة عيب آخر في إصلاح الحمض النووي يُعرف بـ «متلازمة كوكايين» Cockayne syndrome، ويؤدي إلى الشيخوخة المبكرة[70]، في حين أن العيوب في اثنين من الجينات الخاصة بسرطان الثدي، (وهما BRCA1 وBRCA2)، وكلاهما يشارك في إصلاح الحمض النووي، تنتج عن استعداد قوي للإصابة بسرطان الثدي والمبيض. وقد تصدر هذا العيب الأخير عناوين الصحف عندما أعلنت الممثلة أنجلينا جولي قرارها إجراء عملية استئصال ثدي مزدوجة وإزالة مبيضيها بعد الوفاة المبكرة لوالدتها وعمتها - اللتين تشاركهما الجين BRCA1 المعيب - بسبب إصابتهما بسرطان المبيض وسرطان الثدي، على التوالي[71]. وإمكانية أن يكون للعيوب في العملية الخلوية نفسها مثل هذه التأثيرات المتنوعة إنما تعكس حقيقة أن الأنواع المختلفة من آليات إصلاح الحمض النووي هي أكثر أهمية في بعض أجزاء الجسم من غيرها.

يمكن أن تسبب الطفراتُ السرطانَ، لأن أي تغيير في الحمض النووي تنتج عنه تشوهات abnormalities في البروتينات التي تنظم نمو الخلايا وانقسامها، مما قد يؤدي إلى نمو الورم. الواقع أن هناك حاجة إلى حدوث كثير من التغييرات في جينوم الخلية بشكل عام حتى يحدث هذا، وهذا هو السبب في أن احتمال نشوء السرطان يزداد مع تقدم العمر، مما يعكس التراكم التدريجي للطفرات في أجسامنا بمرور الوقت[72]. ولكن، إذا حدثت طفرة في الحمض النووي للحيوان المنوي أو البويضة، تصبح هناك إمكانية لتوريث الاستعداد للإصابة بنوع معين من السرطان. هذا ما حدث مع أنجلينا جولي، التي كان العيب الوراثي لديها في جين BCRA1 يشير إلى أنها، قبل خضوعها لعملية استئصال الثدي، كانت معرضة لخطر الإصابة بسرطان الثدي قبل سن السبعين بنسبة تتراوح بين 65 و87 في المائة، مقارنة بنسبة 12.5 في المائة لدى معظم النساء[73]. الواقع أنه من المحتمل أن يحمل كل واحد منا عديدا من الطفرات الضارة في جينوماتنا. ويمكن أن يؤدي ذلك إلى أمراض خطيرة أخرى غير السرطان مثل التليف الكيسي[74]. ولكن هذه الطفرات لا تؤدي عموما إلى الإصابة بالأمراض وذلك لأن لدينا نسختين من كل جين، ويكفي في معظم الحالات أن يكون لدى الشخص جين سليم واحد فقط حتى لا يعاني أي مشكلة.

وبينما يدرك كثير من الناس الصلة بين الطفرات والمرض، فإن عددا قليلا جدا يدركون حقيقة أنه لولا الطفرات، لما كان هناك تطور للبشر، أو حتى لأي من الأنواع الأخرى على هذا الكوكب. لفهم السبب نحتاج إلى العودة إلى نظرية داروين في الاصطفاء الطبيعي. فقد أدرك داروين أن التغيير التطوري حدث لأن بعض الأنواع التي تنتمي إلى مجموعةٍ ما كانت أكثر ملاءمة من غيرها للبقاء في بيئة معينة، ومن ثم التكاثر فيها[75]. إذنً أصبحنا نعلم الآن أن طفرات الحمض النووي تكمن وراء هذه الاختلافات بين الأفراد، والتي يعزز بعضها فرصة البقاء على قيد الحياة. وهذا يضمن انتشار مثل هذه الطفرات عبر المجموعة وتطور النوع في نهاية المطاف.

نموذج للحياة

لم يحدد داروين أبدا الأساس المادي للوراثة. فقد تُرك ذلك للراهب غريغور مندل Gregor Mendel، الذي، في أثناء دراسته للوراثة لدى نباتات البازلاء في ستينيات القرن التاسع عشر، اقترح في البداية أن الخصائص الموروثة تنتقل كـ «عوامل منفصلة» discrete factors، وهذا ما نسميه الآن الجينات[76]. أظهر مندل أن وراثة سمات البازلاء، مثل الزهور الأرجوانية أو البيضاء، أو السيقان القصيرة أو الطويلة، تتبع أنماطا رياضية دقيقة، حيث قسمها إلى نوعين: نوع سائد dominant، حيث يمكن أن يسبب وجودُ جين معيب واحد انتقالَ السمة من الفرد المصاب الذي يحمله إلى نصف ذريته؛ ونوع متنحٍ recessive، يُشترط فيه وجود جينين معيبين، بحيث يكون لدى فردين حاملين لهذه السمة وغير مصابين بها فرصة واحدة من كل أربعة لإنتاج ذرية مُصابة (انظر الشكل 2). كان عمل مندل مكملا لأفكار داروين من خلال توفير أساس مادي لتنوع الأنواع وانتقال السمات عبر الأجيال. لكن داروين توفي من دون أن يعلم بالنتائج التي توصل إليها مندل، والتي تجاهلها أيضا العلماء الآخرون. وقد أدت إعادة اكتشاف نتائج مندل في العام 1900 إلى توحيد الداروينية Darwinism والمندلية Mendelism ضمن نظرية واحدة للتطور والوراثة[77].



الشكل (2): الصفات المتنحية والسائدة في زهور بازلاء مندل

وكان علينا أن ننتظر ما يقرب من نصف قرن آخر حتى ندرك أن الجينات مكونة من الحمض النووي، وذلك عندما أظهر أوزوالد أفيري Oswald Avery في جامعة روكفلر في نيويورك في العام 1944 أن الحمض النووي هو جزيء الوراثة[78]، بينما حدد واطسون وكريك بنية اللولب (السلم) المزدوج للحمض النووي في جامعة كيمبريدج في العام 1953[79]، وهذا الاكتشاف الأخير لم يكشف فقط عن كيفية تناسخ هذا الجزيء، بل أظهرت الدراسات اللاحقة كيف كان يضطلع بوظيفة الشيفرة لبناء البروتينات. ولكن، قبل فترة طويلة من هذه الاكتشافات، في القرن العشرين، أدرك توماس هانت مورغان Thomas Hunt Morgan، من جامعة كولومبيا في نيويورك، أن الكائنات الحية الطافرة توفر طريقة لدراسة الأساس المادي للجينات، نظرا إلى وجود إمكانية لدراسة نمط وراثة سماتها الشاذة ولتحديد الجينات المرتبطة بالطفرة.

في البداية، استخدم مورغان الفئران، ولكنه سرعان ما حول دراسته إلى «ذباب الفاكهة» (دروسوفيلا ميلانوغاستر Drosophila melanogaster)، لأنه أدرك أنه نظرا إلى سرعة تكاثرها والأعداد الكبيرة لذريتها، كانت هناك فرصة أكبر بكثير لاكتشاف ظهور طفرات نادرة[80]. ومن خلال التأني في تحديد وتوصيف الأفراد المصابين بالطفرات، أكد فريق مورجان صحة النتائج التي توصل إليها مندل في نوع حيواني. كما حدَّدوا أيضا أنماطا جديدة للوراثة، مثل الطفرة التي تسبب ظهور العيون البيضاء بدلا من العيون الحمراء الطبيعية، ولكن هذا لم يكن يحدث عادة إلا عند الذكور. وأدى اكتشاف أن بعض السمات مرتبطة بالجنس إلى إدراك أن الجينات المعنية بذلك لا بد أن تكون موجودة على الكروموسوم X. وهذا يفسر

سبب أن بعض الاضطرابات البشرية مثل «الناعور» (الهيموفيليا) haemophilia لا تصيب إلا الذكور بشكل عام: فالهيموفيليا هو اضطراب متنح، ومن ثم فإن الإناث اللواتي يوجد لديهن اثنان من كروموسوم X يكنَّ عادة محميات من الإصابة به، لأنه من غير المحتمل أن تكون كلتا النسختين شاذتين[81].

على الرغم من هذه النتائج الأولية الواعدة بالنسبة إلى الطفرات التي تحدث بشكل طبيعي، فإن دراسات الوراثة في ذبابة الفاكهة لم تنطلق إلا عندما اكتشف هيرمان مولر Hermann Muller، العضو السابق في فريق مورغان، طريقة لتعزيز معدل الطفرات تعزيزا كبيرا في هذا النوع[82]. ربما كان طول مولر يتجاوز خمس أقدام وبوصتين (157 سم)، لكنه كان شخصية عظيمة ألهمت وأثارت الغضب بالمقدار نفسه. إذ كان مولر شغوفا بالاشتراكية بقدر شغفه بالعلم، وبدا أنه يعتقد أن البُلشفي يجب أن يكون مشاكسا - وهو الموقف الذي أوقعه في كثير من المشكلات طوال حياته. في مجموعة مورغان، قدم مولر بعض المساهمات المهمة، مثل إظهار أن الطفرات التي تحدث في أحد الجينات قد تُغير التعبير في جين آخر، مما يعني أن الجينات تتفاعل. ولكن مولر لم يشعر أن أفكاره حظيت باهتمام كافٍ في منشورات مورغان، وانتقل لإنشاء مختبره الخاص في جامعة تكساس University of Texas. وهناك أظهر أن تعريض ذبابة الفاكهة للأشعة السينية زاد بشكل كبير من عدد الطفرات في الذرية اللاحقة. وقال جيمس كرو James Crow، الذي كان طالب دراسات عليا في تكساس وأصبح لاحقا أستاذا في جامعة ويسكونسن ماديسون[83]: «في غضون بضعة أشهر، فاق عدد الجينات الطافرة التي عثر عليها مولر مجموع ما عُثر عليه من قِبل جميع مختبرات ذبابة الفاكهة حتى ذلك الوقت». وكان هذا الاكتشاف في منتصف عشرينيات القرن العشرين، بعد 30 عاما من اكتشاف فيلهلم رونتغن William Röntgen الأشعة السينية[84].

مع الأسف أدت آراء مولر الاشتراكية إلى مشكلات مع السلطات. إذ كان يوزع صحيفة شيوعية في جامعته، فتعقب مكتب التحقيقات الفدرالي أنشطته. وفي العام 1932 انتقل مولر إلى روسيا، متوقعا أن يجد نفسه بين أشخاص يحملون أفكارا مشابهة لأفكاره، ليكتشف فقط أن البلاد كانت في قبضة ستالين الذي يقمع الحرية الشخصية والأكاديمية. وعندما غادر في العام 1937، كان عديد طلبة مولر

وزملائه قد «اختفوا» أو رُحِّلوا إلى سيبيريا، وكان محظوظا لأنه لم يلقَ المصير نفسه، ففي الدولة الشمولية الجديدة تزايد النظر إلى علم الوراثة التقليدي باعتباره «انحرافا برجوازيا».

على الرغم من هذه المشكلات فإن أعظم انتصار لمولر لم يكن قد تحقق بعد. وفي العام 1945 حاز جائزة نوبل. لم تعترف الجائزة بأهمية نتائج مولر في العلوم الأساسية فقط، بل عكست أيضا زيادة الوعي بالآثار الخطيرة للإشعاع في الجينات البشرية(85). وقد ظهر هذا عمليا في الموت المبكر والمأساوي لماري كوري Marie Curie التي عزلت، بالتعاون مع زوجها بيير، عنصري البولونيوم والراديوم المشعين طبيعيا(86). وصفت ماري هذه الدراسات، وكتبت كيف «كان أحد مباهجنا أن نذهب إلى غرفة عملنا في الليل؛ ونشاهد الأشكال المعتمة للزجاجات والكبسولات التي تحتوي على منتجاتنا وهي تتوهج بخفوت... بدت الأنابيب المتوهجة كأنها أضواء صغيرة خافتة»(87). دفعت ماري ثمنا باهظا لقلة وعيها بالمخاطر الصحية المرتبطة بالإشعاع. واستسلمت لمرض فقر الدم «اللاتنسُّجي» aplastic anaemia، وهو نوع من سرطان الدم الذي نتج عن التعرض المكثف للإشعاع في أثناء عملها، والذي سيؤدي إلى موتها في العام 1934(88)، وأُثبتت الآثار المدمرة للإشعاع في الإنسان على نطاق أكبر بكثير عند إلقاء القوات الجوية الأمريكية القنابل الذرية على مدينتي هيروشيما وناغازاكي اليابانيتين في العام نفسه الذي مُنح فيه مولر جائزة نوبل(89).

بُنيت أسس علم الوراثة التجريبية على يد مورغان ومولر، والدراسات التي أجراها زملاؤهم على ذبابة الفاكهة، حيث لايزال هذا الكائن الحي يحظى بأهمية بالغة اليوم في الأبحاث الطبية الحيوية. وتمخضت الدراسات التي أُجريت على تطور الأجنة لدى هذا النوع عن تحديد عديد الجينات المشاركة في عمليات مهمة عند البشر. وأكثر تلك الجينات شهرة هي «الجينات المتماثلة» homeotic genes (اختصارا HOX) التي تنظم نمذجة الجسم لدى كل من الذباب والبشر(90)، كما تعلمنا أشياء كثيرة عن الجينات التي تنظم تطور ووظيفة الدماغ والجهاز العصبي من خلال الدراسات التي أُجريت على الذباب(91). وبالفعل فقد اتضحت الأهمية المستمرة لهذا النوع من خلال دراسة نُشرت في أغسطس 2015 استُخدمت فيها يرقات ذبابة الفاكهة لرصد نشاط الجهاز العصبي المركزي بأكمله لدى حيوان معقد

للمرة الأولى[92]. الدراسة التي أجراها فيليب كيلر Philipp Keller وزملاؤه في معهد هوارد هيوز الطبي Howard Hughes Medical Institute في آشبورن بولاية فرجينيا، استُخدمت فيها تقنية جديدة تُسمى الفحص المجهري بالورقة الضوئية light-sheet microscopy، والتي تضيء عينة بضوء الليزر من كلا الجانبين، بينما يسجل زوج من الكاميرات الصور من الأمام والخلف. أجرى الباحثون تعديلا وراثيا للخلايا العصبية لدى اليرقة larva - باستخدام تقنيات سنستكشفها في الفصل الثالث - لجعلها تتوهج عند إطلاقها. يقول كيلر: «بتصوير أجزاء مختلفة من الجهاز العصبي في الوقت نفسه، يمكننا أن نرى كيفية التحكم في السلوك ثم نطور نماذج لكيفية عمل كل شيء»[93]. تمكننا هذه الأداة من دراسة كيفية عمل الدماغ والأعصاب في وقت واحد لتوليد السلوك، مما قد يوفر رؤى عميقة جديدة بشأن طرق علاج إصابات العمود الفقري عند الأشخاص.

فئران مُبَهرَجة

على الرغم من أن دراسات ذبابة الفاكهة عززت فهمنا عديد العمليات البيولوجية الأساسية، فإن العلماء يحتاجون في النهاية إلى دراسة «نموذج» model من الثدييات لدراسة الصحة والمرض عند الإنسان، نظرا إلى أننا ثدييات. وكان الخيار المفضل في هذا الصدد هو الفأر.

بالإضافة إلى دورتها الإنجابية السريعة وصغر حجمها، فقد ساعد وجود الفئران، التي يوجد لديها طفرات طبيعية، على استخدام الفأر باعتباره كائنا نموذجيا بفضل تبني الناس في القرن التاسع عشر هواية تربية فئران «مُبَهرَجة» Fancy تتمتع بفراء مختلفة الألوان إلى جانب سمات أخرى[94]. بل إن مندل نفسه بدأ أولا بدراسة وراثة لون الفراء عند الفئران، وربّاها في مكان معيشته[95]. ولكن الزعيم الديني المحلي، الأسقف شافغوتش Bishop Schaffgotsch، استشاط غضبا من اضطلاع راهب كان قد أخذ على نفسه نذر العفة بتشجيع – ومراقبة - ممارسة عملية التكاثر بين القوارض، وأمر مندل «بوقف استخدام تلك المخلوقات كريهة الرائحة»[96]. ردا على ذلك، لجأ مندل إلى زراعة البازلاء بدلا من ذلك، مشيرا إلى أن الأسقف لحسن الحظ «لم يكن يدرك أن النباتات تمارس عملية

التكاثر أيضا!»[97] لذلك فإن نباتات البازلاء، وليس الفئران، هي التي أصبحت أول كائن حي نموذجي في علم الوراثة.

عندما بدأ علماء الوراثة في دراسة الفئران في أوائل القرن العشرين، وجدوا عونا كبيرا من خلال الأنشطة التي اضطلعت بها امرأة تُدعى آبي لاثروب Abbie Lathrop[98]. تدربت في البداية كمعلمة لكنها تخلت عن هذه المهنة بسبب اعتلال صحتها المزمن. ولكن ذلك لم يمنعها من بدء مهنة جديدة: تربية فئران مُبَهرَجة. اتضح أن هذه الفئران ذات أهمية كبيرة ليس فقط لـ «هواة تربية» الفئران، ولكن أيضا لعلماء الوراثة. لقد كانت تلك التجارة ناجحة لدرجة أنه في مرحلة معينة كان لدى لاثروب أكثر من 11 ألف فأر[99]. وكانت تلك الفئران تُغذى على الشوفان والبسكويت، حيث كانت لاثروب تستهلك طنا ونصف الطن من الشوفان و12 برميلا من البسكويت كل شهر. كما كانت تدفع للأطفال المحليين سبعة سنتات في الساعة لتنظيف الأقفاص[100]. لكن الأهم من ذلك أن لاثروب احتفظت بسجلات دقيقة لسلالات الفئران المختلفة، وهي سجلات سيتبين لاحقا أنها جوهرية للعلماء المهتمين بتحديد نمط وراثة سمات الفئران المثيرة للاهتمام.

في مرحلة ما، لاحظت لاثروب أن بعض سلالات الفئران كانت معرضة بشكل خاص للإصابة بآفات على جلدها[101]. وأرسلت عينات إلى عديد العلماء لطلب المشورة بشأن سبب ذلك، وشخَّص أحد هؤلاء - ليو لوب Leo Loeb من جامعة بنسلفانيا Pennsylvania University – تلك الآفات بأنها خبيثة. وفيما بعد تطور هذا الاهتمام المشترك من قبل لاثروب ولوب في الأساس الجيني لهذه القابلية للإصابة بالسرطان إلى تعاون قيِّم بينهما. ومن بين النتائج المهمة التي توصل إليها الاثنان اكتشاف أن إزالة المبايض من الفئران المعرضة لأورام الغدة الثديية mammary gland tumours قللت من نشوء مثل هذه الأورام. في نهاية المطاف، كان لهذه النتيجة أهمية في علاج سرطان الثدي عند البشر، حيث تتمثل إحدى طرق علاج هذا السرطان في منع تأثيرات هرمون الأستروجين oestrogen، الذي يفرزه المبيضان ويثبطه عقار تاموكسيفين Tamoxifen المضاد للسرطان، المعروف أيضا باسم «نولفاديكس®» (Nolvadex®). كانت فئران لاثروب تحظى بأهمية كبيرة لدرجة أنه، عندما توفيت في العام 1918، استُخدم كثير منها لإمداد معهد جديد

لتربية الفئران وإجراء الأبحاث عليها أسسه كلارنس ليتل Clarence Little في بار هاربور بولاية مين[102]، على الرغم من أن الأخير وصف لاثروب بطريقة ساخرة ذات مرة قائلا إنها «صاحبة متجر حيوانات موهوبة»[103]. ولايزال المعهد، المعروف الآن باسم مختبر جاكسون Jackson Laboratory، أكبر مورد في العالم لسلالات الفئران المولدة Inbred حتى يومنا هذا.

تعزيز التشوهات

على الرغم من أن العلماء تعلموا أشياء كثيرة من خلال دراسة سلالات الفئران الموجودة بشكل طبيعي، فإن الطبيعة تحتاج أحيانا إلى يد المساعدة، كما أوضح مولر في ذباب الفاكهة. ولكن على الرغم من إثبات أن الأشعة السينية تحفز الطفرات لدى الفئران منذ العام 1923، فإن توفير التجهيزات الكافية لإحداث أعداد كبيرة من الطفرات بهذه الطريقة ثم محاولة تحديد الأساس الجيني لمثل هذه الطفرات كانت عملية شاقة جدا في هذا الوقت[104]. أخيرا، حظي استخدام التطفير الاصطناعي artificial mutagenesis بفرصة جديدة بهدف إنشاء الطفرات ودراستها لدى الفئران؛ فمع سَلْسَلة sequencing جينوم الفأر أصبح من السهل تحديد الأساس الجيني للكائنات الطافرة. وبدلا من استخدام الأشعة السينية، تُستخدم مادة كيميائية مُطفرة هي «إيثيل نيتروسوريا» ethylnitrosourea (اختصارا ENU)[105]. عند معالجة ذكور الفئران بهذه المادة الكيميائية، ثم تزاوجها مع الإناث، يمكن توليد كثير من الأبناء الطافرين. بعد ذلك يخضع هؤلاء لعدد من الاختبارات لكشف التشوهات؛ حيث تؤخذ قياسات الفئران وأوزانها، وتُصوَّر بالأشعة السينية لكشف عيوب الهيكل العظمي، كما يجري تحليل التركيب الكيميائي للدم لديها. كذلك تُجرى الاختبارات لكشف التشوهات في الرؤية والسمع والسلوك.

وتُعتبر دراسة الصمم أحد مجالات البحث التي استفادت بشكل خاص من هذه الطريقة. يعاني نحو واحد من كل ستة أشخاص في بريطانيا نمطا من فقدان السمع، بما في ذلك معظم الأشخاص الذين تزيد أعمارهم على 70 عاما، والعدد آخذ في الازدياد[106]، كذلك هي الحال في الولايات المتحدة الأمريكية[107]. وقد تعقبت كارين ستيل Karen Steel من جامعة كينغز كوليدج لندن King's College London

عديد الجينات المعنية من خلال تحديد الفئران الطافرة التي لا تستجيب لمحفز صوتي sound stimulus، أو تعاني مشكلاتٍ في التوازن، والتي يمكن ربطها بالصمم. وتُشبه ستيل السعي إلى تحديد الجينات المرتبطة بكل عيب بمحاولات حل اللغز. إذ تقول: «ليس لديك أدنى فكرة عن الآلية قبل أن تبدأ في دراسة التكوين الجيني. لذا، فإن الأمر يشبه إلى حد ما تركيب لغز الصور المقطعة jigsaw معا، أو فك تغليف طرد - خطوة بخطوة لتكتشف ما بالداخل»[108]. ووفقا لما تقول: «إن توصيف هذه الطفرات علمنا عديد الدروس. أولا، أن هناك عديد الجينات التي وجدناها ولم تكن قد رُبطت بالصمم من قبل. وهذا كشف لنا أن هناك عديد الجينات المختلفة التي يمكن أن تسبب الصمم. ثانيا، هناك تشكيلة واسعة من الآليات التي يمكن أن تسبب ضعفا في السمع»[109]. وأظهرت الدراسات أن العيوب الجينية يمكن أن تسبب الصمم عند الولادة، كما أنها يمكن أن تولِّد قابلية للإصابة بفقدان السمع في السنوات اللاحقة. قد يؤدي توصيف الجينات المرتبطة بالصمم إلى فهم أكبر للآليات الجزيئية التي تنظمها تلك الجينات، ومن المأمول أن يساعدنا ذلك في العثور على الأدوية الجديدة لعلاج كلٍ من فقدان السمع الخلقي والتقدمي[110].

على الرغم من أن دراسة طفرات الفئران أثبتت أنها ذات قيمة كبيرة للأبحاث الطبية الحيوية، فإنها تثير قضايا مهمة بشأن رفاه الحيوان، إذ يمكن أن تؤدي العيوب في جين معين إلى خلل يسبب الألم أو الكرب للحيوان. ومن المدهش في الواقع أن كثيرا من طفرات الفئران لها تأثيرات طفيفة جدا في الجسم، ربما لأن الجنين النامي يعوض فقدان جين معين من خلال تعزيز نشاط الجينات الأخرى أو تثبيطه[111]. لكن هذه ليست هي الحال دائما. فالفأر الدوار whirler mouse هو طافر أصم يوجد بشكل طبيعي، وأطلق عليه هذا الاسم بسبب حركات رأسه سريعة الدوران والالتفاف إلى الخلف. يرجع هذا السلوك الغريب إلى خلل في جين يشارك في تكوين نتوءات شعرية hair-like projections في قوقعة الأذن cochlea، وهي أحد مكونات الأذن الداخلية inner ear[112]، نظرا إلى أن هذه النتوءات تؤدي أدوارا مهمة في السمع والتوازن، فقد قدمت دراسة هذه الطفرة رؤى مهمة في كلتا العمليتين.

هناك طفرة أخرى تحدث بشكل طبيعي لدى الفئران تجعلها تأكل بإفراط، وتصبح شديدة البدانة، وتصاب بداء السكري، بسبب وجود خلل في الجين المُرمز

لهرمون اللبتين leptin، الذي ينظم الشهية بإرسال إشارة إلى الدماغ بأن الحيوان قد شبع[113]. ودراسة هذه الطفرة قد تكشف عن طرق جديدة لفهم ومعالجة السمنة المفرطة obesity وداء السكري، اللذين تصل معدلاتهما الآن إلى نسب وبائية في عديد من البلدان، على الرغم من الدعوات المنتظمة للناس إلى تناول كميات أقل وممارسة الرياضة أكثر[114]. لكن ليس من المستغرب أن يشعر البعض بالانزعاج من مثل هذه الفئران الطافرة الشاذة (غير الطبيعية)، ومن المهم أن يتمكن العلماء من شرح الفوائد التي تعود على صحة الإنسان من دراسة مثل هذه الطفرات، من أجل تبرير استخدامها في الأبحاث الطبية الحيوية.

سيكون هناك دائما أشخاص يعارضون بشكل أساسي أي تجربة على الحيوانات بغض النظر عن الفوائد الطبية. وقد يرى آخرون القيمة المحتملة لمثل هذا البحث، لكنهم يظلون يشعرون بالقلق حيال إحداث هذه التشوهات لدى أنواع أخرى من الثدييات. لا ينبغي بالتأكيد تجاهل هذا القلق باعتباره غير ذي صلة أو غير منطقي؛ بل إنه يقوم على رغبة مفهومة في معاملة الأنواع الأخرى باحترام وكرامة. قد يثير التوليد المتعمد للطفرات بالإشعاع أو المواد الكيميائية مخاوف تعيد إلى الأذهان مخاوف أخرى تعود إلى قرون مضت بشأن مخاطر «اضطلاع الإنسان بدور الآلهة». مثل هذه القضايا ذات صلة أيضا بما يسمى بالكائنات «المُعدلَّة وراثيا» transgenic organisms والتي، بدلا من الاعتماد على الطبيعة أو الإشعاع أو المواد الكيميائية لتحوير المادة الجينية، تُبذل فيها جهود واعية للتلاعب مباشرة بالحمض النووي الذي يمثل الأساس الجزيئي للجينات. لأنه في حين أن تحديد الجينات المتحورة بفعل طفرات طبيعية أو باستخدام المادة المولدة للطفرات ENU يُعتبر أسهل بسبب توافر تسلسل الجينوم الكامل، لايزال من الصعب «رسم خريطة» موقع الخلل في الجينوم ككل. بالإضافة إلى ذلك، فإن توليد الطفرات إما بالمواد الكيميائية وإما بالإشعاع هو أمر ينطوي على قدر كبير من العشوائية. لهذا السبب سعى العلماء إلى تعديل جينوم الكائن الحي بالتدخل المباشر. سننظر الآن في كيفية تحقيقهم هذا الأمر لأول مرة وإمكانات مثل هذه التكنولوجيا بالنسبة إلى المجتمع البشري، كما سننظر في بعض القضايا الأخلاقية التي تثيرها.

2

اجعل فأري ضخم الحجم

لطالما كان هناك خلاف في العلم بين أولئك الذين يعتقدون أننا يجب أن نسعى فقط إلى فهم العالم الطبيعي، وأولئك الذين يعتقدون أنه يجب علينا التلاعب به والسيطرة عليه بفاعلية من أجل المنفعة البشرية. ولطالما كان يُنظر إلى تأمل الطبيعة على أنه مسعى نبيل، ولكن قد ترتبط صورة العلماء الذين يسعون إلى تغيير الكائنات الحية بالشك بل حتى بالتوجس[1]. ويتضح أن لهذه المخاوف جذورا قديمة كتلك التي نجدها في الأساطير مثل أسطورة بروميثيوس Prometheus، المارد الذي تحدى الآلهة اليونانية بإعطاء البشرية النار، أو غولم Golem اليهودي، وهو كائن قوي مخلوق من الطين. وهذه المخاوف نفسها تنعكس في الأدب، من خلال شخصيات مثل الدكتور فرانكنشتاين

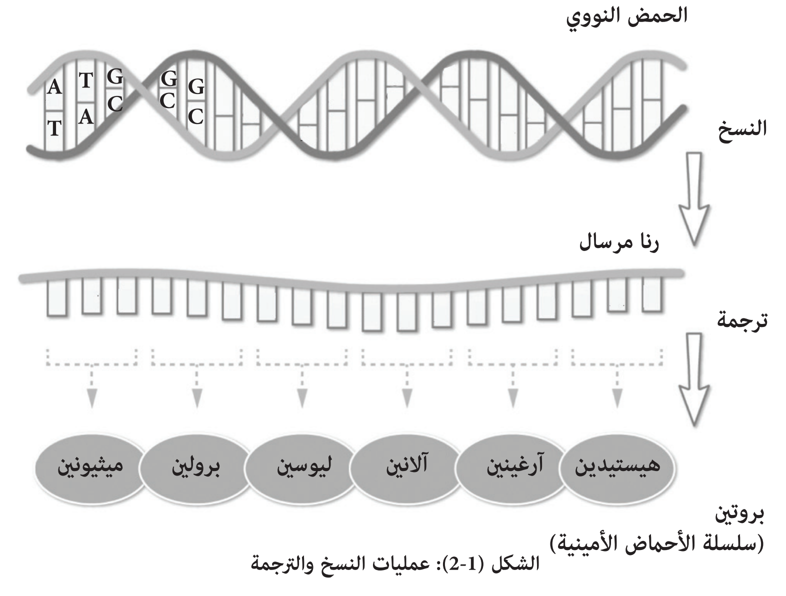
«يُعتبر تطور التكنولوجيا الحيوية، من مجرد تجارب مخبرية في الجامعات إلى صناعة تُقدَّر قيمتها بمليارات الدولارات، إحدى قصص النجاح بالنسبة إلى العلم الحديث»

Dr. Frankenstein الذي ابتكرته ماري شيلي Mary Shelley، والوحش الذي خلقه، أو شخصية فاوست Faust التي ظهرت في أعمال مارلو Marlowe وغوته Goethe، وهو عبارة عن عالِم يبيع روحه للشيطان من أجل اكتساب القوى التي تسمح له بتحويل العالم الطبيعي والتلاعب به.

الموضوع الرئيس لهذه الأساطير والقصص هو الخراب والفوضى التي تخلقها مثل هذه الأعمال، والعقوبات التي تنتظر أولئك الذين يُخلّون بالنظام الطبيعي[2]. ومن المؤكد أن مثل هذه التصورات أسهمت في تأطير قدر كبير من النقاش الدائر حول المحاولات الأولى لتعديل المادة الجينية للكائنات الحية تعديلا مباشرا؛ لذا يُشار إلى المحاصيل المُعَدَّلة وراثيا بمصطلح «فرانكنفودز» Frankenfoods (الأطعمة الفرانكشتينية)[3] ذات المخاطر الجسيمة على كل من صحة الإنسان والبيئة، بينما تركز التغطية الإعلامية للحيوانات المعدلة جينيا – أُطلق عليها ذلك لأن جينات أجنبية نُقلت إلى جينوماتها – في الأغلب على أمثلة غريبة مثل الحيوانات التي تتوهج في الظلام، أو النباتات التي تنتج زيوت السمك. وتسليط الضوء على مثل هذه الأشياء المثيرة للاهتمام قد يزيد من مبيعات الصحف أو المساحات الإعلانية على الإنترنت، ولكنه قد يضلل الناس بشأن فوائد الهندسة الوراثية وحدودها الفعلية ومخاطرها الحقيقية. وأي مناقشة جادة لهذا الموضوع تحتاج إلى تفحص الأساس العلمي الفعلي للتعديل الجيني، وللاضطلاع بذلك نحتاج إلى العودة إلى يوم السبت، 28 فبراير 1953، عندما حدد جيم واتسون وفرانسيس كريك لأول مرة بنية اللولب المزدوج للحمض النووي. وفي أثناء احتفالهما بذلك في كيمبريدج، ربما يكون تفاخُر كريك بأنه اكتشف هو وواتسون «سر الحياة»[4] قد أدهش جميع من كانوا يستمعون إليه، بيد أن كريك لم يكن مخطئا كثيرا فيما يتعلق بتأثير ذلك الاكتشاف في فهمنا للعالَم الطبيعي.

آذن هذا الاكتشاف ببدء عصر البيولوجيا الجزيئية من خلال توفير المبدأ الذي كان ينقص علم الوراثة والذي أدى إلى توحيده، وهو الاعتراف بإمكانية النظر إلى الحياة على أنها رمز خطي linear code. يمكن النظر إلى المخطط الجيني، أو الحمض النووي باعتباره سلسلة طويلة من أربعة أحرف مختلفة - تُعرف بالأسماء

الكيميائية: الأدينين adenine، والسيتوسين cytosine، والغوانين guanine، والثايمين thymine، والتي تُختصر إلى A وC وG وT. من المهم معرفة أن ترتيب هذه الأحرف الأربعة ليس عشوائيا، ولكنه يحدث في تسلسل دقيق من المجموعات الثلاثية، كل منها يرمز إلى حمض أميني amino acid معين، وهي الوحدات التي تتكون منها البروتينات[5]. وهكذا، فإن الرمز الخطي القائم على أحرف الحمض النووي الأربعة «يُنسخ» إلى الحمض النووي الريبوزي (رنا RNA) - ابن العم الكيميائي للحمض النووي (دنا DNA) - ثم «يُترجم» إلى بروتينات، وهي بدورها عبارة عن جزيئات خطية، لكنها تتكون من 20 وحدة مختلفة - الأحماض الأمينية (انظر الشكل 1-2)



الشكل (1-2): عمليات النسخ والترجمة

على عكس الحمض النووي، بلولبه المزدوج غير المتغير، فإن كل نوع من البروتين يُطوَى في شكل فريد ثلاثي الأبعاد بناء على تسلسله المحدد من الأحماض الأمينية. وبسبب هذه الاختلافات في الشكل والحجم، يمكن للبروتينات أداء عديد من الأدوار المختلفة في الخلية، حيث تعمل كوحدات بناء خلوية ومحركات وناقلات، بالإضافة إلى تنفيذ عديد من الوظائف الأخرى. وبحلول منتصف ستينيات القرن العشرين حل العلماء الشيفرة الجينية genetic code - العلاقة بين تسلسل الحروف في

الحمض النووي وتسلسل الأحماض الأمينية في البروتينات (انظر الشكل 3)[6]. بيد أن معرفة الكيفية التي تعمل بها الشيفرة لم تُترجم على الفور إلى القدرة على التلاعب بها، إذ لم يصبح ذلك ممكنا إلا مع اكتشاف العمليات الطبيعية في البكتيريا، والتي وفرت الأدوات الرئيسة للهندسة الوراثية.

هندسة الحياة

تسمح أولى هذه العمليات للبكتيريا بالدفاع عن نفسها ضد العدوى. ونظرا إلى أننا نعتقد عموما أن البكتيريا هي العوامل المُعدِية infective agents، فقد يبدو من الغريب أن هذه الكائنات الحية الدقيقة هي أيضا تُصاب بالعدوى. لكن، مثلما يمكن أن يصاب البشر بالفيروسات، كذلك فإن للبكتيريا فيروساتها الخاصة التي تجابهها - وتُعرف بالعاثيات (الباكتريوفاجات) bacteriophages[7]. ومثلما يتصدى نظامنا المناعي للعوامل المعدية، كذلك للبكتيريا شكلها المصغر من المناعة. اكتشف ويرنر آربر Werner Arber من جامعة جنيف University of Geneva هذه العملية في ستينيات القرن العشرين، لكن هاملتون سميث Hamilton Smith من جامعة جونز هوبكنز Johns Hopkins University في بالتيمور بولاية ماريلاند، حدد تفاصيلها في العام 1970[8]، إذ أظهرت دراسته أن البكتيريا تنتج البروتينات المُحفزة catalytic proteins – أي الإنزيمات enzymes- التي تتعرف على تسلسل معين من الحمض النووي في جينوم الفيروس الغازي ثم تقوم بتقطيع هذا الحمض النووي في اللحظة نفسها. تتسم التسلسلات المستهدفة بكونها صغيرة، حيث تتكون عادة من أربعة إلى ستة أحرف، كما ينتج كل نوع بكتيري مجموعته الخاصة المكونة من واحد أو أكثر من إنزيمات التقطيع الفريدة.

لذا فإن الإشريكية القولونية، أو إيشريشيا كولاي Escherichia coli، المعروفة أكثر باسم إي كولاي E. coli - وهي عبارة عن جرثومة تعيش في أمعاء الإنسان ولكن توجد منها أيضا أشكال أكثر خطورة - تنتج إنزيما يُدعى إيكوراي EcoRI يعمل على تقطيع التسلسل GAATTC. ونظرا إلى أن هذا التسلسل يحدث عدة مرات ضمن أي قطعة نموذجية طويلة من الحمض النووي، فإن هذا يطرح السؤال عن سبب عدم قيام الإنزيم بتقطيع الجينوم الخاص بتلك الجرثومة بأكمله إلى

أجزاء. ما يمنع حدوث ذلك هو أنه مثلما يستطيع نظام المناعة لدينا التمييز بين الكائنات الحية الدقيقة الغازية وبين خلايانا وأنسجتنا، فإن جرثومة إي كولاي أيضا طوَّرت آلية لحماية جينومها. ويتضمن ذلك إجراء تعديل كيميائي على موقع التعرف المستضدي recognition site الخاص بالتسلسل GAATTC باستخدام مجموعة ميثيل ($-CH_3$) في الحمض النووي البكتيري، وهذا يحول دون تقطيع ذلك الموقع في الجينوم. لهذا السبب، أصبحت بروتينات التقطيع تُعرف باسم «إنزيمات التقييد» restriction enzymes، نظرا إلى أن عملها يقتصر على استهداف الحمض النووي الدخيل فقط[9].

هناك عديد من الأنواع البكتيرية المختلفة التي تنتج إنزيم التقييد الفريد الخاص بها ويكون له موقع تقطيع مختلف عما سواه. لذلك، إذا ما تسلحنا بمجموعة متنوعة من هذه الإنزيمات، يصبح من الممكن الاضطلاع بالتقطيع في أي مكان ضمن تسلسل الحمض النووي. كان أول استخدام لمثل هذه الإنزيمات من قبل دانييل نايثانز Daniel Nathans، أيضا من جونز هوبكنز، الذي استخدم الإنزيمين HindII وHindIII، وهما إنزيما التقييد اللذان استخلصهما هاملتون سميث من جرثومة المستدمية النزلية Haemophilus influenza، لتقطيع فيروس القردة SV40 إلى 11 قطعة، ومن ثم وضع أول «خريطة تقييد» restriction map[10]. قبل أن يصبح ممكنا التعرف على قطعة من الحمض النووي من خلال سلسلتها بفترة طويلة، فإن هذه الطريقة مكنت من الاضطلاع بذلك من خلال تحديد العدد والحجم الدقيقين للأجزاء التي يمكن تقطيعها إليها، باعتبارها نوعا من أنواع البصمة الجزيئية molecular fingerprint. وبسبب هذه الاكتشافات، حاز كل من آربر وسميث ونايثانز جائزة نوبل في العام 1978[11].

عندما أُخبر بحصوله على أكبر جائزة في العلوم، كان رد هاملتون سميث في البداية ممزوجا بالصدمة، فعندما أخبره أحد الصحافيين عن الجائزة، رد قائلا «هل تمزح؟»، ثم أضاف «لم أتخيل حدوث ذلك»[12]. وشاركته عائلته هذا الشعور بالدهشة. عندما سمعت والدة سميث ذلك الخبر على راديو السيارة، التفتت إلى زوجها في حيرة وقالت «لم أكن أعرف أن هناك هاملتون سميث آخر في جونز هوبكنز». والحقيقة هي أن سميث، قبل حصوله على الجائزة، لم يكن يُنظر إليه

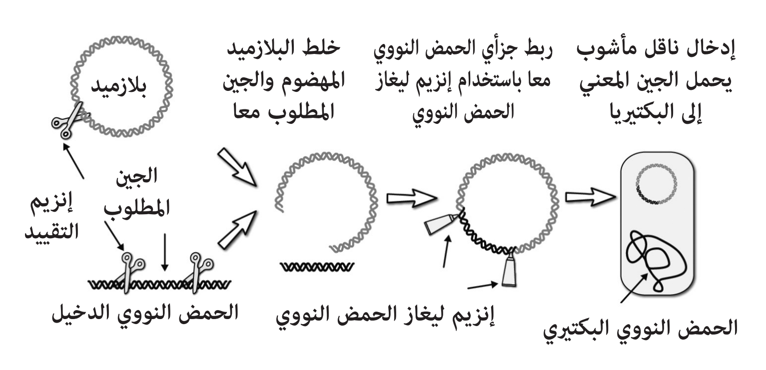
في جامعة جونز هوبكنز إلا كباحث مغمور نوعا ما، وكان معروفا أكثر بارتدائه السترات المتهرئة عند المرفقين والقمصان التي قضمها العث، والنظارات السميكة التي يحدق من خلالها كأنه خرج من فوره من كهف، ولم يكن أحد يتوقع له الشهرة الوشيكة[13]. كان يُنظر إلى دراساته عن إنزيمات التقييد على أنها غامضة إلى حد كبير، هذا إن كانت مفهومة على الإطلاق. بيد أن الاكتشاف الذي توصل إليه سميث كان على وشك أن يجعله مشهورا؛ وذلك لما ينطوي عليه من إمكانات عملية هائلة على زيادة قدرة البشرية على التلاعب بالشيفرة الجينية.

كانت الخطوة الثانية على طريق الهندسة الوراثية هي اكتشاف مارتن غيلرت Martin Gellert من المعاهد الوطنية الأمريكية للصحة National Institutes of Health (اختصارا NIH)، وبوب ليمان Bob Lehman من جامعة ستانفورد Stanford University نوعا آخر من الإنزيمات يُدعى ليغاز الحمض النووي DNA ligase، والذي يمكنه ربط جزأين من الحمض النووي معا[14]. يُستخدم هذا الإنزيم طبيعيا في أثناء عملية نسخ الحمض النووي DNA replication، جنبا إلى جنب إنزيم بلمرة الحمض النووي الذي ينتجُ سلسلةَ الحمض النووي الجديد. باستخدام كل من إنزيمات التقييد وإنزيم ليغاز الحمض النووي، أصبح من الممكن أخيرا قص ولصق تسلسلات الحمض النووي DNA sequences في أنبوب اختبار. في البداية، لم يكن من الواضح كيف يمكن استخدام التقنيات الجديدة لتعديل جينات الكائن الحي، فإدخال إنزيمات التقييد في الخلية سيؤدي إلى تقطيع جينومها عند نقاط متعددة، مما يؤدي إلى قتل الخلية في هذه العملية. بيد أن لقاء بالمصادفة بين عالمين - ستانلي كوهين Stanley Cohen من جامعة ستانفورد، وهربرت بوير Herbert Boyer من جامعة كاليفورنيا في سان فرانسيسكو – قدم لنا الحلقة الأخيرة التي من شأنها أن تجعل الهندسة الوراثية للكائنات الحية حقيقة واقعة.

ففي العام 1972 كان كوهين وبوير في هونولولو لحضور اجتماع البيولوجيا الجزيئية، حيث ألقى كلاهما محاضرات. تحدث بوير عن دراساته بشأن آلية التقطيع الدقيقة لإنزيم التقييد EcoRI، بينما ركزت محاضرة كوهين على دراساته لنوع من الطفيليات الجزيئية molecular parasite في البكتيريا – وهي حلقات من الحمض النووي تسمى البلازميدات plasmids التي تستغل آلية نسخ الحمض

النووي للخلية المضيفة لتتكاثر. هذا ليس فعلا أنانيا تماما؛ لأن البلازميدات أيضا تعيد تقديم شيء ما للخلية. ونظرا إلى احتوائها على جينات ترمز إلى مقاومة المضادات الحيوية، وتساعد الجرثومة المضيفة على هضم المواد غير العادية، وتقتل أنواعا أخرى من البكتيريا، فإنها توفر للجرثومة قدرة إضافية على البقاء[15].

عندما التقى كوهين وبوير لمناقشة دراساتهما، في أثناء تناول وجبة خفيفة في وقت متأخر من الليل في مطعم لبيع الأطعمة الفاخرة بالقرب من شاطئ ويكيكي Waikiki Beach، وُلدت فكرة لها آثار تكنولوجية لاتزال تتردد أصداؤها حتى اليوم[16]. أدرك العالمان أنه يمكن استخدام البلازميدات لنقل جينات أي نوع من الأنواع إلى خلية بكتيرية، حيث لا تُنسخ إلى جانب جينوم الخلية المضيفة فقط، بل يمكن أيضا التعبير عنها كبروتينات وظيفية functional proteins. كل ما كان مطلوبا هو قص الجين المثير للاهتمام، وأيضا البلازميد، باستخدام إنزيم التقييد، واستخدام إنزيم ليغاز الحمض النووي لربط الاثنين معا، ثم إدخال الجين الناتج إلى جرثومة معينة (انظر الشكل 2-2). حقق كوهين ذلك باستخدام «الصدمة الحرارية» heat shock لجعل الجرثومة تمتص الحمض النووي. ولما كان امتصاص الجين داخل الجرثومة غير فعال جدا، فإنه لا بد من التدخل الانتقائي لهذا الحدث النادر. وهذا التدخل يستفيد من جينات مقاومة المضادات الحيوية التي تحتوي عليها البلازميدات عادة. فإذا أُجريت التجربة في محلول يحتوي على المضاد الحيوي، فلن يبقى على قيد الحياة سوى الخلايا التي تحتوي على الحمض النووي للبلازميد



الشكل (2-2): إجراءات إنتاج الحمض النووي المأشوب

ولادة التكنولوجيا الحيوية

في البداية، عرض كوهين وبوير تقنيتهما للحمض النووي المأشوب من خلال إظهار أنه يمكنهما دمج الحمض النووي من اثنين من البلازميدات المختلفة ودفع هذا التركيب للتكاثر في البكتيريا. ولكن جرى إثبات القوة الحقيقية لهذه التقنية من خلال استخدامها لتوليد بكتيريا يمكنها إنتاج بروتينات بشرية ذات فوائد إكلينيكية (سريرية). وكانت شركة جيننتيك Genentech، التي أنشأها بوير وروبرت سوانسون Robert Swanson في العام 1976، أول من تمكن من تحقيق ذلك[17]. كان سوانسون عبارة عن مصرفي عاطل عن العمل يبلغ من العمر 28 عاما أدرك أن البيولوجيا الجزيئية قد تقدمت إلى الحد الذي يمكّن من جني أموال طائلة منها. لذلك زار بوير واقترح عليه الشراكة. وقال أحد زملاء بوير متذكرا ذلك اليوم: «كنت واقفا في الردهة أضحك على هذا الرجل الذي يرتدي بدلة من ثلاث قطع. إذ لم نكن معتادين على زيارة أشخاص مثل هؤلاء»[18]. على رغم ذلك، كان عرض سوانسون الذي لم يستغرق سوى عشر دقائق مقنعا بما يكفي للبيولوجي والمصرفي لمناقشة الاقتراح على نحوٍ أكثر تفصيلا. وتوصلا إلى اتفاق، ولكن كان لايزال هناك كثير من العقبات؛ على وجه الخصوص، كانت تلك الشركة الوليدة تتطلب أموالا لبدء التشغيل، بالإضافة إلى منتج قابل للبيع.

في النهاية، نجح سوانسون في العثور على مستثمرين، ولكن فقط بعد ستة أشهر محفوفة بالمخاطر قضاها مستعينا بأموال دعم البطالة والعيش على شطائر زبدة الفول السوداني. في غضون ذلك، توصل بوير إلى منتج - سوماتوستاتين somatostatin - وهو هرمون ينظم النمو ويمكن استخدامه لعلاج الأورام واضطرابات النمو[19]. وهكذا ولدت صناعة التكنولوجيا الحيوية، وسرعان ما أُنتجت بروتينات بشرية أخرى، وأبرزها الإنسولين. في السابق، كان على مرضى السكري الاعتماد على الإنسولين المستخرج من بنكرياس الخنازير المذبوحة للحصول على لحومها. ولكن الاختلافات الجزيئية الطفيفة بين الإنسولين البشري وإنسولين الخنازير أدت إلى تسبب هذا النوع من الهرمون في ردود فعل مناعية معاكسة لدى البعض. ولكن في العام 1978 بدأت شركة جيننتيك في تطوير طريقة لإنتاج الإنسولين البشري في البكتيريا بالتعاون مع شركة الأدوية إيلي ليلي Eli Lilly، وفي العام 1982 أصبح هذا أول منتج من منتجات التكنولوجيا الحيوية التي تصل إلى السوق[20].

ويُعتبر تطور التكنولوجيا الحيوية من مجرد تجارب مخبرية في الجامعات إلى صناعة تقدر قيمتها بمليارات الدولارات إحدى قصص النجاح بالنسبة إلى العلم الحديث[21]. ولكن في منتصف سبعينيات القرن العشرين بدا لبعض الوقت أن هذه التكنولوجيا الحيوية قد لا تنطلق بأي شكل من الأشكال، وذلك بسبب المخاوف بشأن سلامتها. والجدير بالذكر أن العلماء أنفسهم، وليس المسؤولون الحكوميون أو النشطاء السياسيون أو الشخصيات الدينية، هم الذين قرروا وقف مزيد من التطوير لهذه التكنولوجيا حتى تُقيَّم المخاطر تقييما شاملا. على وجه الخصوص، شعر بول بيرغ Paul Berg - الذي كان يستخدم هذه التكنولوجيا لدراسة الخصائص الوظيفية لجينات فيروس القردة (SV40) في البكتيريا - بالقلق من المخاطر الصحية في حال تمكنت هذه البكتيريا المُعدَّلَة من الهرب إلى البرية، وهو خوف منطقي بالنظر إلى أن الفيروس نفسه قد ثبت أنه يسبب السرطان

نَظَّم بيرغ وغيره من علماء البيولوجيا الجزيئية - ولا سيما سيدني برينر Sydney Brenner، وديفيد بالتيمور David Baltimore، وريتشارد روبلين Richard Roblin، وماكسين سينجر Maxine Singer - اجتماعا لمناقشة مثل هذه المخاطر وابتكار طرق لتقليلها، وتقرر عقده في مركز أسيلومار للمؤتمرات Asilomar Conference Center في باسيفيك غروف، كاليفورنيا، في فبراير 1975[22]. وتقرر أن يناقش الاجتماع احتمال أنه «وعلى الرغم من أن التكنولوجيا الجديدة قد فتحت مسارات استثنائية في علم الوراثة وقد تقود في المحصلة إلى فرص نادرة في الطب والزراعة والصناعة... فإن السعي غير المقيد لتحقيق هذه الأهداف قد تكون له عواقب غير متوقعة ومدمرة على صحة الإنسان والنظم الإيكولوجية للأرض»[23]. وبناء على هذه المخاوف، وفي أثناء الاستعداد لعقد الاجتماع، اقتُرِح تعليق الدراسات طوعيا، وعلى الرغم من الإمكانات التجارية للتكنولوجيا الجديدة، فإنه التُزِم بهذا التوقف عالميا ليس فقط في الأوساط الأكاديمية ولكن أيضا في صناعة التكنولوجيا الحيوية. كان أحد آثار الإعلان عن المخاطر المحتملة لتكنولوجيا التأشيب(*)

(*) تتضمن تقنية الحمض النووي المؤتلف استخدام الإنزيمات والتقنيات المخبرية المختلفة لمعالجة وعزل أجزاء الحمض النووي محل الاهتمام. يمكن استخدام هذه الطريقة لدمج (أو لصق) الحمض النووي من أنواع مختلفة أو لإنشاء جينات ذات وظائف جديدة. وغالبا ما يشار إلى نسخ الناتجة باسم الحمض النووي المؤتلف. يتضمن هذا العمل عادة نشر الحمض النووي المؤتلف في خلية بكتيرية أو خميرة، حيث تنسخ أجهزتها الخلوية الحمض النووي المُهندَس جنبًا إلى جنب مع الحمض النووي الخاص بها. [المراجع].

recombinant technology أنه، في أثناء التحضير للاجتماع، أطلقت وسائل الإعلام «حملة حثيثة لاستحضار سيناريوهات خيالية من نوع ماذا لو». وخشي بعض العلماء من أن مثل هذه السيناريوهات ستؤلب الجمهور ضد تكنولوجيا الحمض النووي المأشوب. لكن حقيقة أن الاجتماع نفسه لم يكن يتألف من العلماء فقط، بل كان هناك أيضا محامون وصحافيون ومسؤولون حكوميون، أتاحت الفرصة لأفراد الجمهور للاطلاع على «المداولات، فضلا على المشاحنات والاتهامات والآراء المتذبذبة، وفي المحصلة، الإجماع» بشأن كيفية تعظيم إمكانات التكنولوجيا الحيوية والتقليل من مخاطرها[24].

قرر اجتماع أسيلومار أن تكنولوجيا الحمض النووي المأشوب يمكن أن تستمر، ولكن بشرط أن تخضع لإرشادات صارمة تنظم التخلص الآمن من البكتيريا المُعدَّلَة وراثيا GM bacteria. كما أدخل وسائل حماية وراثية تحد من قدرة البكتيريا على البقاء في البرية، في حالة هرب أي منها بالخطأ. الأهم من ذلك، وفقا لبيرغ، أن الاجتماع قدم المبدأ القائل إن «أفضل طريقة للاستجابة للمخاوف التي أوجدتها المعرفة الناشئة أو تقنيات المرحلة المبكرة هي أن يجد العلماء العاملون في المؤسسات الممولة من القطاع العام سببا مشتركا بينهم وبين الجمهور الأعم بشأن أفضل طريقة للتنظيم – في أبكر وقت ممكن». كان بيرغ قلقا على نحو خاص من أنه «بمجرد أن يبدأ العلماء العاملون في الشركات في الهيمنة على مشروع البحث، سيكون الأوان قد فات»[25]؛ لذلك، على الرغم من أن صناعة التكنولوجيا الحيوية قد تطورت من العلوم الأكاديمية، فقد تباينت بالفعل بعض أولويات واهتمامات المجالين، ولايزال ذلك التباين قائما حتى اليوم.

فأر عملاق

لنكتفِ بهذا القدر من الحديث عن إدخال جين في بكتيريا. ولكن ماذا عن التلاعب بجينوم كائن معقد متعدد الخلايا؟ في العام 1974 أنشأ رودولف يانيش Rudolf Jaenisch - الذي يعمل الآن في معهد وايتهيد Whitehead Institute ومعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا Massachusetts Institute of Technology في بوسطن - مثل هذا الكائن الحي المعدل وراثيا - وهو عبارة عن فأر[26]. في ذلك الوقت كان يعمل كباحث ما بعد الدكتوراه في مختبر أرنولد ليفين Arnold

Levine في جامعة برينستون Princeton University. انضم يانيش إلى مجموعة ليفين لأن المختبر كان يركز على مجالٍ بحثي جديد ومثير - دور فيروسات معينة في تسبيب السرطان. كان مشروع يانيش هو دراسة آلية نسخ الفيروس SV40 المذكور في جزء «هندسة الحياة». ولكن بعد شهرين فقط من وصوله، أخبر ليفين يانيش أنه «كان ذاهبا في إجازة تفرغ دراسي إلى أوروبا وأنه ينبغي أن أدير المختبر»[27]. وهكذا فإن الأمر الذي كان من شأنه أن يثقل كاهل أي فرد أقل كفاءة أصبح خطوة مهمة في التطور المهني لـيانيش، ففي الوقت الذي استمر خلاله في العمل على مشروعه الرئيس في نسخ الفيروس SV40 مع طلبة الدراسات العليا في مختبر ليفين، فإن غياب رئيسه سمح له بالبدء في استكشاف مجالات أبحاث ربما ما كان ليتطرق إليها لولا ذلك.

على وجه الخصوص، غدا يانيش مفتونا بحقيقة محيرة تتعلق بقدرة الفيروس SV40 المسبب للسرطان. فعند حقنه في الفئران، لم يسبب هذا الفيروس إلا تكوين أورام في بعض الأنسجة مثل العظام والعضلات والغضاريف والدهون، ولكن بعض الأنسجة الأخرى، مثل الكبد، لم تتأثر به. استنتج يانيش أن هذه الانتقائية تنشأ إما لأن الفيروس SV40 لا يمكن أن يصيب خلايا الكبد، وإما لأن هذه الخلايا كانت تمنع تكاثر الفيروس بعد الإصابة به[28]. ولاختبار أي السيناريوهين كان صحيحا، قرر يانيش أن يرى ما إذا كان بإمكانه إصابة جنين فأر في مراحل مبكرة من نموه بعدوى ذلك الفيروس. ولما كانت جميع الخلايا في هذه المرحلة من الحياة متعددة القدرات، مما يعني أنها يمكن أن تؤدي إلى نشوء أي نوع من الخلايا، فمن المفترض أن يسمح له ذلك بإدخال الفيروس في جميع أنسجة الجسم. كانت المشكلة الوحيدة تتمثل في حقيقة أنه لم يسبق لأحد أن أجرى مثل هذه التجربة. ومن دون تردد، طلب يانيش المساعدة من بياتريس مينتز Beatrice Mintz من مركز فوكس تشيس للسرطان Fox Chase Cancer Centre في فيلادلفيا، الخبيرة في عزل أجنة الفئران وزرعها. وبمساعدتها، حقن يانيش أجنة الفئران بفيروس SV40، ثم زرعها داخل الإناث.

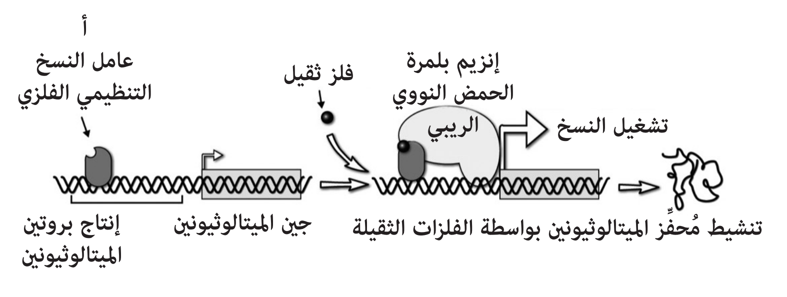
كانت النتائج الأولية مخيبة للآمال، إذ لم تظهر الأورام لدى أي من النسل الناتج، ولا حتى في الأنسجة التي تصاب عادة بالفيروس. ولكن، عندما استخدم يانيش مسبارا مشعا radioactive probe للكشف عن وجود جينات الفيروس

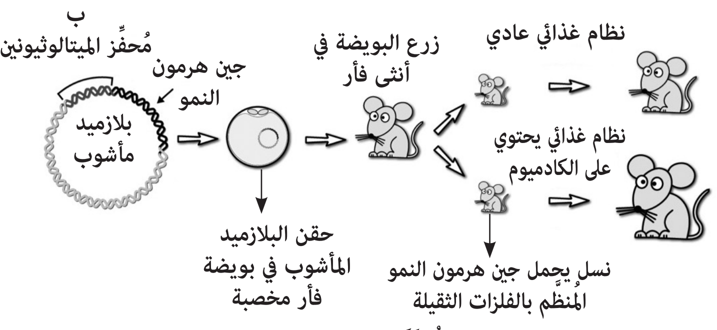
SV40، لاحظ أن الحمض النووي الفيروسي كان موجودا في جينوم الفأر[29]. كان هذا دليلا واضحا على أنه صنع أول فأر معدل وراثيا transgenic mouse. لكن عدم وجود أي أورام يشير إلى أن شيئا ما كان يُثبط تأثيرات الجينات الفيروسية. الواقع أن آلية التثبيط هذه ذات مغزى كبير من الناحية البيولوجية، فمن دونها ستكون الأجنة عرضة لتأثيرات أي فيروس يصيبها. إن فهم كيف يمكن لتأثيرات «التخلق المتوالي» epigenetic هذه أن تغير التعبير الجيني gene expression هو الآن جزء محوري في أبحاث يانيش، وقد تبين أنه مهم لفهم كيفية نمو الأجنة، وكيفية تأثير كل من البيئة الخلوية والجسدية في تحديد الجينات التي تُشغَّل أو تُعطَّل[30].

على الرغم من أن يانيش أظهر أنه يمكن استخدام الفيروس لتعديل جينوم الفأر، بقي أن نرى ما إذا كانت الفئران تستطيع التعبير عن جين من نوع معقد آخر، بالطريقة نفسها التي تنتج بها البكتيريا المُعدلَة وراثيا الإنسولين البشري. تحقق هذا العمل الفذ للمرة الأولى على يد ريتشارد بالميتر Richard Palmiter من جامعة واشنطن University of Washington، ورالف برينستر Ralph Brinster من جامعة بنسلفانيا University of Pennsylvania في العام 1982[31]. وكانا يدرسان الترميز الجيني للبروتين ميتالوثيونين metallothionein protein. يرتبط هذا البروتين مع أيونات الفلزات مثل النحاس والزنك والكادميوم، ومن ثم يساعد على الحيلولة دون تسمم الجسم بهذه المعادن. وجين الميتالوثيونين نفسه يعمل بفعل وجود فلز مثل الكادميوم، ما يؤدي إلى اضطلاعه بوظيفة المستشعر sensor (انظر الشكل 3-2-أ).

دمج بالميتر وبرينستر المنطقة التنظيمية regulatory region، أو المُحفز (المُحرض) promoter، لجين الميتالوثيونين بالجين الذي يرمز إلى هرمون النمو عند الجرذان، وحقنا هذا التركيب الجيني داخل بويضات مخصبة للفئران، ثم غُرست هذه البويضات في أرحام الإناث. من اللافت أنه في حال أُضيف الكادميوم ضمن غذاء صغار الفئران الناتجة، فإن هذه الحيوانات كانت تنمو إلى حجم أكبر بكثير من المعتاد، نظرا إلى أن جين هرمون النمو الدخيل قد أصبح محفزا على نحو دائم الآن (انظر الشكل 3-2-ب). وهذا لم يُظهر أن هذه الفئران قد ورثت جين الجرذان

فقط، بل أظهر أيضا أن هذا الجين قد أدى وظيفته تماما. يقول برينستر «كانت تجربة الفئران العملاقة تجربة رائعة، إنها التجربة التي جعلت الجميع - بمن فيهم نحن - يتوقفون ويقولون: هذا قوي على نحو لا يصدق.. كانت تلك المرة الأولى التي يتمكن فيها الإنسان تجريبيا من تعديل الشيفرة الجينية التي سيتولد منها الفرد التالي»[32].





الشكل (3-2): الحيوانات المُعدَّلَة وراثيا مع النمو الناجم عن الكادميوم

وقد أصبحت مثل هذه الفئران المُعدلَة وراثيا مفيدة للأبحاث الطبية الحيوية بطرق عديدة. على سبيل المثال، استُخدمت لدراسة سبب أن الجينات تعمل في بعض أنواع الخلايا في الجسم ولكنها تتعطل في بعضها الآخر. ودراسة هذه الأسباب يمكن أن تساعدنا على فهم الآليات الجزيئية الكامنة وراء نمو أنسجة الجسم المختلفة، ولماذا تُصاب هذه الآليات بالخلل في بعض الأحيان، مما يؤدي إلى حدوث تشوه في النمو أو الإصابة بالسرطان. إذ توجد عديد من العناصر التنظيمية المختلفة في محفز أي جين معين. وبدمج كل منها على حدة مع

جين «مراسل» reporter gene، ثم إنشاء فئران معدلة وراثيا تعبر عن مثل هذه التركيبات الجينية، يصبح من الممكن الكشف عن المساهمة المحددة لكل عنصر تنظيمي[33]. أول جين مراسل من هذا النوع كان عبارة عن جين بكتيري يسمى «بيتا غالاكوتوسيداز» β-galactosidase. يمكن الكشف عن وجود المنتج البروتيني لهذا الجين من خلال تفاعل كيميائي ينتج عنه لون أزرق، ما يؤدي إلى تمييز الخلايا التي يعمل فيها الجين بشكل طبيعي.

ولكن ثمة طريقة أكثر مباشرة لإظهار نشاط محفز الجينات وتتمثل في استخدام الجينات التي ترمز إلى البروتينات الفلورية fluorescent proteins التي - عند دمجها مع العناصر التنظيمية - تشير إلى وجودها من خلال التألق الذي ينبعث منها في نوع معين من الخلايا أو الأنسجة. ومن خلال هذه الوسائل يمكن للعلماء تتبع تعبير مُنتَج جيني ما في أثناء العمليات الجسدية.

أثبتت هذه الطريقة أنها ذات أهمية كبيرة في دراسة تطور المرض في نماذج الفئران. الالتهاب المفصلي العظمي osteoarthritis هو مرض مؤلم يصيب الملايين حول العالم[34]. يُشخص هذا الاضطراب على نحو عام للمرة الأولى عند ظهور أعراض مؤلمة، ولكن بحلول ذلك الوقت، يكون المرض قد تقدم بالفعل إلى مرحلة متأخرة. لذلك هناك اهتمام كبير بفهم الآليات الكامنة وراء المراحل الأولية من الالتهاب المفصلي العظمي من أجل تحسين تشخيصه وعلاجه. في الآونة الأخيرة استخدم الباحثون في كليتي الطب بجامعة تافتس Tufts University وجامعة هارفارد Harvard University طريقة المراسل الفلوري لرصد نشاط الجين المسبب لفقدان الغضروف في المفصل - ألا وهي السمة الرئيسة للالتهاب المفصلي العظمي - عند الفئران التي حُفزت لديها هذه الحالة من خلال تعريضها لإصابة. قال شادي أصفهاني Shadi Esfahani، أحد الباحثين «سهَّل المسبار الفلوري رؤية الأنشطة التي تؤدي إلى تدهور الغضروف في المرحلتين الأولية والمتوسطة من الالتهاب المفصلي العظمي، وهو أمر ضروري للكشف المبكر عن هذا المرض ورصده كما ينبغي»[35]. يعتقد الفريق أنه يمكن استخدام هذه الطريقة لدراسة فعالية الأدوية الجديدة للالتهاب المفصلي العظمي، مما يؤدي إلى تحسين العلاجات.

الجدل بشأن المحاصيل

كذلك استُخدمت تكنولوجيا التعديل الوراثي لإنشاء نباتات معدَلَة وراثيا سواء لأغراض البحث أو الزراعة. وقد استُخدمت هذه التكنولوجيا لإنتاج نباتات مقاومة للفيروسات والعوامل المُعدِية الأخرى، وحتى الحشرات؛ ولإنشاء أشكال أكثر مقاومة لمبيدات الحشائش بحيث يمكن استخدام هذه المبيدات على نحو أكثر فعالية لتدمير الأعشاب المجاورة لمثل هذه النباتات؛ كما استُخدمت لتغيير المظهر والنكهة والتركيب الغذائي للنبات المُعدل[36]. هناك الآن إنتاج واسع النطاق لمثل هذه المحاصيل، ويدعي تقرير حديث أن «نحو عُشر المحاصيل المزروعة في العالم هي محاصيل معدَلَة وراثيا»[37]. وهناك أيضا معارضة كبيرة للمحاصيل المُعدلَة وراثيا - مثلا من جمعية التربة Soil Association، وهي منظمة ملتزمة بأساليب الزراعة «العضوية» - وهذه المعارضة تستند إلى ثلاثة أسس[38]: أولا، أُثيرت مخاوف بشأن تأثير هذه المحاصيل في البيئة، مثلا في حال انتقال الجين المقاوم لمبيدات الأعشاب إلى الحشائش. ثانيا، ادعى البعض أن المحاصيل المُعدلَة وراثيا لن تساعد المزارعين العاديين، بل ستسمح لشركات الأعمال الزراعية العملاقة بإحكام قبضتها على صناعة الزراعة. أخيرا، هناك ادعاءات بأن المحاصيل المُعدلَة وراثيا تشكل مخاطر على صحة الإنسان.

بيد أن جو الاستقطاب الشديد الذي تطور فيه هذا النقاش لا يساعد على تقييم الأساس العلمي لمثل هذه الادعاءات؛ إذ تقول الصحافية العلمية ناتاشا غيلبرت Natasha Gilbert في مقال نُشر في مجلة «نيتشر» Nature في العام 2013 إنه «في الجدل الحاد بشأن الأطعمة والمحاصيل المُعدلَة وراثيا، قد تصعب رؤية أين تنتهي الأدلة العلمية وأين يبدأ التسليم والتكهن»[39]. لمحاولة للحصول على صورة أوضح عن تأثير المحاصيل المُعدلَة وراثيا، نظرت غيلبرت في ثلاث قضايا رئيسة: ما إذا كان انتشار الجينات المقاومة لمبيدات الأعشاب في الولايات المتحدة قد ساعد على تكوين أعشاب فائقة superweeds؛ وما إذا كان إدخال القطن المعدل وراثيا والمقاوم للحشرات في الهند قد أدى إلى زيادة معدلات الانتحار زيادة كبيرة بين صغار المزارعين؛ وما إذا كانت الجينات المحورة transgenes في المحاصيل المُعدلَة وراثيا والمستوردة إلى المكسيك من الولايات المتحدة قد لوثت سلالات الذُّرة المحلية[40].

وتدعي غيلبرت أنه في حالة واحدة فقط من هذه الحالات، توجد إجابة لا لبس فيها، وهي أن معدل الانتحار بين المزارعين الهنود لا يبدو أنه قد تأثر على نحو مباشر بإدخال القطن المعدل. لذلك وجدت دراسة أجراها إيان بليويس Ian Plewis من جامعة مانشستر University of Manchester في العام 2012 أن معدل الانتحار في مناطق الهند التي تزرع الآن القطن المعدل وراثيا لم يتغير تغيرا كبيرا بعد إدخال مثل هذا القطن إلى الهند في العام 2002[41]. في المقابل، وجدت غيلبرت دليلا على زيادة الحشائش المقاومة في الحقول المزروعة بمحاصيل مقاومة لمبيدات الأعشاب المعدلَة وراثيا. لكن هذا قد يعكس الاعتماد المفرط على مبيد أعشاب معين بدلا من أي انتقال فعلي للجينات المُحورة، إذ لوحظت الظاهرة نفسها أيضا في الحقول المزروعة بمحاصيل عادية. أخيرا، وجدت غيلبرت أدلة مؤيدة ومعارضة في الوقت ذاته لاحتمال انتشار الجينات المُحورة من النباتات المُعدلَة وراثيا إلى المحاصيل غير المُعدلَة[42].

أحد جوانب المحاصيل المُعدلَة وراثيا الذي أثار جدلا خاصا هو ما يسمى بـ «تكنولوجيا الإبادة» terminator technology. إذ أعلن خطة لتطوير هذه التكنولوجيا التي تُنشئ نباتات معدلة وراثيا تنتج بذورا عقيمة sterile seeds، مما يجبر المزارعين على شراء بذور جديدة لكل غرسة، وهو ما أعلنته شركة مونسانتو Monsanto متعددة الجنسيات في العام 1998[43]. وقد أثار الاقتراح معارضة كبيرة، على أساس أنه سيجبر المزارعين في العالم النامي على شراء بذور باهظة الثمن كل عام من مونسانتو، بدلا من الاحتفاظ بالبذور لبذرها في الموسم التالي كما كانت ممارستهم المعتادة. الواقع، أن عديدا من المحاصيل الهجينة التقليدية - الناتجة عن تهجين نوعين مختلفين من النباتات[44] - تنتج أيضا بذورا عقيمة. ووفقا لبول مويز Paul Moyes من الرابطة الأوروبية للصناعات الحيوية European Association for Bioindustries، فإن «مُهجني النباتات والمزارعين يفضلون البذور المهجنة منذ أكثر من 30 عاما، لأنها أعلى إنتاجية. هذا يعني أنه يتعين عليهم شراء البذور مجددا كل عام لأنه لا يمكن استخدام البذور المهجنة إلا مرة واحدة»[45]. على رغم ذلك، فإن النشطاء المناهضين لتكنولوجيا التعديل الوراثي استغلوا حقيقة أن «تكنولوجيا الإبادة» بدت كأنها تمثل محاولة

متعمدة لفرض مثل هذا العقم. لذلك، على سبيل المثال، قال أندرو سيمز Andrew Simms من منظمة «كريستيان إيد» (المعونة المسيحية) Christian Aid الخيرية التنموية «كانت تكنولوجيا الإبادة هي العمود الفقري لاستراتيجية حماية حقوق ملكية الشركات في البلدان النامية»[46]. وبالفعل كانت المعارضة شديدة إلى درجة أن روبرت شابيرو Robert Shapiro، رئيس شركة مونسانتو، اضطر في العام 1999 إلى التعهد بعدم تسويق تلك التكنولوجيا.

وإذا ما انتقلنا إلى الجانب الثالث المثير للجدل للمحاصيل المُعدلَة وراثيا، ألا وهو مسألة مدى سلامتها للاستهلاك البشري، سنجد أن هناك أمرين يمكن أن يثيرا القلق[47]. أحدهما هو أن التعديل الوراثي للمحاصيل قد يسبب تغيرات كيميائية ضارة في المنتج الغذائي الناتج. الأمر الثاني مرتبط بطريقة إنتاج المحاصيل المُعدلَة وراثيا. نظرا إلى أن دمج الجينات المُحورة في الجينوم غير فعال إلى حد كبير، فإن مقاومة المضادات الحيوية تستخدم لانتقاء الحالات النادرة التي يحدث فيها الدمج، حيث يُضَمَّن الجين الذي يمنح هذه المقاومة في البنية الجينية للنبات. ولكن، من الناحية النظرية، قد ينتقل هذا الجين الإضافي إلى البكتيريا الموجودة في التربة أو الأمعاء البشرية، حيث يمكن أن تولد مقاومة للمضادات الحيوية في البكتيريا المسببة للأمراض.

الواقع، هناك قليل من الأدلة التي تشير إلى سمية الأطعمة المُعدلَة وراثيا، على الرغم من التغطية الإعلامية الواسعة للدراسة التي أجراها أرباد بوستاي Árpád Pusztai من معهد أبحاث Rowett Research Institute في أبردين في العام 1999. وبدا أن الدراسة أظهرت أن الفئران التي تغذت على البطاطس المُعدلَة وراثيا تعرضت لأضرار في أعضائها الحيوية وأنظمتها المناعية.

لكن مراجعة لاحقة للدراسة اضطلع بها ستة علماء سموم عيَّنتهم الجمعية الملكية Royal Society، وهي الأكاديمية الوطنية للعلوم في بريطانيا، خلصت إلى أن الدراسة كانت تشوبها العيوب في عديد «من جوانب التصميم والتنفيذ والتحليل»، وأضافت: «يبدو أن البيانات تظهر اختلافات طفيفة بين الفئران التي غُذِّيت على نحو مسبق على البطاطس المُعدلَة وراثيا وعلى البطاطس غير المُعدلَة وراثيا، وكانت الاختلافات غير قابلة للتفسير بسبب القيود الفنية للتجربة، والاستخدام غير الصحيح للاختبارات الإحصائية»[48].

أما بالنسبة إلى انتقال مقاومة المضادات الحيوية من المحاصيل المُعدلَة وراثيا إلى البكتيريا الفتاكة، فهذا أمر مثير للقلق بالتأكيد. ولكن في حين أنه ممكن من الناحية النظرية، يبدو أنه نادر الحدوث نسبيا. في المقابل، هناك خطر أكبر بكثير في هذا الصدد يتمثل في الاستخدام غير الملائم للمضادات الحيوية، جزئيا من خلال الإفراط في وصفها للمرضى من البشر، ولكن أيضا بسبب الاستخدام الواسع النطاق لهذه العقاقير في علاج الماشية المصابة في الممارسات الزراعية[49].

بينما جادل المتظاهرون المناهضون لتكنولوجيا التعديل الوراثي بأن النباتات المُعدلَة وراثيا ضارة بصحة الإنسان، فقد اتُّهِمُوا أنفسهم أخيرا بمنع الفقراء في العالم النامي من الحصول على فوائد محصول مُعين معدل وراثيا. النبتة المعنية هي الأرز الذهبي golden rice، الذي صُمم لإنتاج فيتامين A لمكافحة العمى والأمراض الأخرى التي تصيب الأطفال في العالم النامي. قال أدريان دوبوك Adrian Dubock، الذي ساعد على تطوير هذه النبتة «نقص فيتامين A قاتل، إنه يؤثر في جهاز مناعة الأطفال ويقتل نحو مليوني طفل كل عام في البلدان النامية، كما أنه سبب رئيس للعمى في العالم الثالث. وتعزيز مستويات فيتامين A في الأرز يقدم طريقة بسيطة ومباشرة لتصحيح ذلك النقص»[50]. لكن على الرغم من أن هذه النبتة طُورت في العام 1999، فإن زراعتها حُظرت بفعل الحملة القوية التي أطلقتها المجموعات المناهضة لتكنولوجيا التعديل الوراثي مثل السلام الأخضر Greenpeace، بذريعة أن إدخال هذا المحصول إلى العالم النامي هو جزء من خطة عامة لجعل المزارعين يعتمدون على نحو متزايد على الصناعة الغربية. كما جادلت منظمة السلام الأخضر أيضا بأن هذا النوع من الأرز لن يوفر سوى كمية ضئيلة من فيتامين A الذي يحتاج إليه الشخص كل يوم، وأن توفير نظام غذائي متوازن طبيعي للناس في العالم النامي هو وسيلة أكثر ضمانا لمكافحة نقص فيتامين A. ولكن، أظهرت تجربة أُجريت أخيرا على الأطفال الصينيين، الذين تتراوح أعمارهم بين 6 و8 سنوات، أن وعاء من الأرز الذهبي المطبوخ يمكن أن يوفر 60 في المائة من الحصة المُوصى بها من فيتامين A لليافعين.

مثل هذه النتائج دفعت مارك ليناس Mark Lynas، الناشط البيئي وأحد مؤسسي الحركة المناهضة للمحاصيل المُعدلَة وراثيا، إلى الاعتذار علنا أخيرا عن

معارضة زراعة المحاصيل المُعدلَة وراثيا في بريطانيا. قال: «كان الجيل الأول من المحاصيل المُعدلَة وراثيا موضع شك، كما اعتقدت آنذاك، لكن قضية المعارضة المستمرة للأجيال الجديدة - التي توفر الفيتامينات المنقذة للحياة للجياع - لم تعد مبررة»[51].

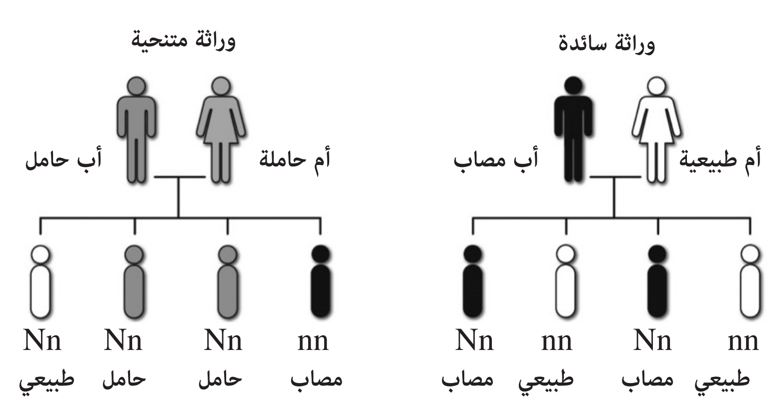
ما تبرزه هذه المناقشة بشأن فوائد ومخاطر المحاصيل المُعدلَة وراثيا هو أن مثل هذه القضايا ليست قضايا علمية بحتة، بل هي ترتبط ارتباطا وثيقا بتطوير المحاصيل المُعدلَة وراثيا في نظام السوق الحر، مع كل ما يتضمنه ذلك على صعيد مصالح الملكية العامة مقابل الملكية الخاصة، وأولويات الربح مقارنة بأولويات الزراعة المستدامة التي تفيد أكبر عدد من الناس[52]. هذه هي القضايا التي سنعود إليها في الفصل السادس عندما نقيِّم الطرق الأحدث للتعديل الوراثي للنباتات والحيوانات، التي تبشر بالفعل بإحداث أثر كبير في الزراعة.

الجينات كعلاج

بالإضافة إلى استخدامها في الزراعة، فقد استُخدِمت التكنولوجيا المعيارية للتعديل الوراثي في العلاج الجيني gene therapy عند البشر. الأهداف المحتملة لمثل هذا العلاج هي الحالات الناجمة عن غياب منتج جيني طبيعي. ووفقا للنمط الوراثي الذي أسسه مندل بناء على دراسة نباتات البازلاء، تُعرف هذه الاضطرابات باسم الاضطرابات المتنحية recessive disorders؛ لأن الشخص يُصاب بها فقط عندما يكون لديه نسختان معيبتان من جين معيب[53]. تحدث هذه الأمراض عندما يقوم طرفان «حاملان» carriers وغير مصابين، حيث يكون لدى كل منهما نسخة واحدة معيبة من الجين، بإنجاب طفل مصاب. وفقا لقوانين مندل، فإن ربع أطفالهما سيصابون بالمرض كحد وسطي (انظر الشكل 4-2).

والتليف الكيسي cystic fibrosis هو أحد هذه الاضطرابات، وينتج عن عدم وجود بروتين يُدعى منظم موصِلية التليف الكيسي عبر الغشاء cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (اختصارا CFTR)، الذي يشكل مسامات في أغشية سطح الخلية وينقل أيونات الكلوريد إلى الخارج. في الرئتين، يؤدي نقص هذا البروتين إلى اختلال التوازن الكيميائي وازدياد لزوجة المخاط الذي

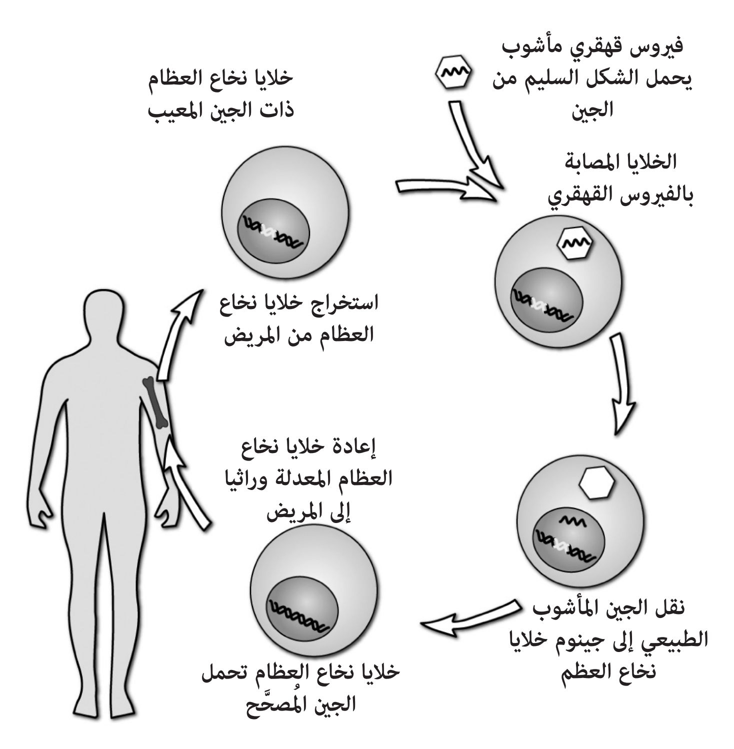
يبطن الشعب الهوائية، مما يؤثر سلبا في قيام هذا العضو بوظيفته، فيؤدي إلى حدوث قصور والتهاب في الرئتين. ولكن هذا بدوره جعل التليف الكيسي هدفا محتملا للعلاج الجيني، نظرا إلى أنه يمكن الوصول إلى خلايا الرئة نسبيا عبر الجهاز التنفسي[54]. والأمراض التي تصيب خلايا الدم هي أيضا أهداف للعلاج الجيني، نظرا إلى وجود الخلايا الجذعية التي تنتج مثل هذه الخلايا في نخاع العظم. وباستخراج عينة من نخاع العظام وإدخال نسخة سليمة وظيفيا من الجين المعيب إلى الخلايا الجذعية الموجودة داخله، ثم إعادة هذا النخاع العظمي المُعالَج إلى مكانه، ينبغي أن يكون من الممكن علاج هذا الاضطراب[55].



الشكل (4-2): وراثة الصفات المتنحية والسائدة

مع الأسف، فإن العلاج الجيني باستخدام التكنولوجيا المعيارية المُعدلَة وراثيا لم يُكتب له النجاح على الإطلاق. ويتمثل التحدي الرئيس في إدخال المركب الجيني إلى النسيج المصاب. تشمل محاولات القيام بذلك تغليف المُركب الجيني في غلاف من المنظفات detergent shell لمساعدته على عبور الغشاء الدهني للخلية[56]. ولكن هذه العملية غير فعالة. ثمة إستراتيجية بديلة تتمثل في استخدام فيروس لنقل المُركب الجيني إلى الخلية[57]. هذه الطريقة قد تكون مثيرة للاهتمام لأن الفيروسات تطورت لتتجاوز الحدود الخلوية، بل في بعض الحالات تدمج مادتها الجينية في جينوم الخلية المُضيفة. هذه الخاصية الأخيرة هي سمة خاصة بالفيروسات القهقرية retroviruses، والتي يعد فيروس نقص المناعة البشرية (HIV) أشهرها.

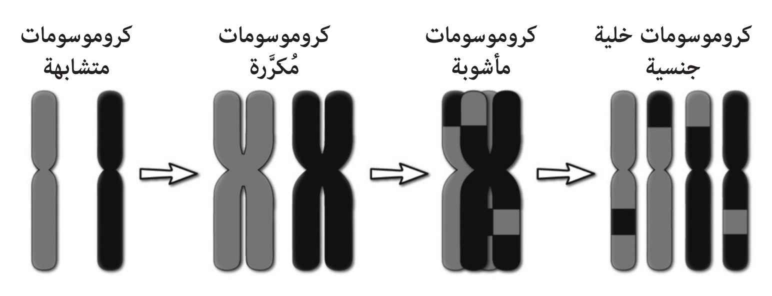
هذا وقد استُخدِم بالفعل شكل آمن ومتكيف من فيروس نقص المناعة البشرية في تجربة إكلينيكية (سريرية) أُجريت في باريس في أواخر تسعينيات القرن العشرين لعلاج اضطراب يُسمى نقص المناعة المشتركة الشديد severe combined immunodeficiency (اختصارا: SCID). في هذا الاضطراب، يسبب خلل جيني في خلايا الدم البيضاء تعطيلَ وظائف الجهاز المناعي لدى المصابين به، وهذا يجعلهم معرضين بشدة للإصابة بالعدوى.



الشكل (5-2): علاج جيني لنقص (عوز) المناعة المشتركة الشديد

وقد أدت معالجة نخاع عظام هؤلاء الأفراد بواسطة فيروس قهقري يحمل نسخة طبيعية من الجين المعيب إلى علاج الاضطراب (انظر الشكل 5-2)[58]، ولكن بعض المرضى الذين عُولجوا بهذه الطريقة أُصيبوا لاحقا بسرطان ابيضاض الدم leukaemia. أظهر البحث أنه في حين أن الفيروس القهقري قد نجح في نقل الجين الطبيعي إلى

جينومات خلايا المصابين، فإنه في بعض الحالات عطّل أيضا عمل الجينات التي تتحكم في نمو الخلايا وانقسامها، مما سبَّب الإصابة بالسرطان. وقد نجحت تجربة حديثة بقيادة باتريك أوبورج Patrick Aubourg - من المعهد الوطني الفرنسي للصحة والأبحاث الطبية French National Institute of Health and Medical Research في باريس - في علاج اضطراب نقص المناعة المشتركة الشديد من دون التسبب في سرطان ابيضاض الدم من جراء ذلك. قال أوبورج: «الجيل الجديد من النواقل vectors (الفيروسية) أكثر أمانا، على الرغم من أن الخطر ليس صفرا».



الشكل (6-2): التأشيب المتماثل أثناء تكوين الخلايا الجنسية

بالنسبة إلى اضطراب وراثي سائد مثل داء هنتنغتون Huntington's disease، لا تكمن المشكلة في فقدان الجين، بل في حقيقة أن منتج الجين الطافر يعطل الوظيفة الخلوية الطبيعية. في هذه الحالة، يُصاب كل جيل، مع احتمال أن ينقل الشخص المصاب هذه الحالة إلى واحد من كل اثنين من ذريته (انظر الشكل 6-2). في داء هنتنغتون تكون البداية على شكل حركات غريبة ومتشنجة في الأطراف، ثم لا تلبث أن تتطور بسرعة إلى «ذهان» psychosis و«خرف تام» full-scale dementia[59]. لم يُنظر إلى هذه الحالة على أنها مناسبة للعلاج الجيني، لأن العلاج سيشمل على وجه التحديد استبدال النسخة الطبيعية مكان الجين الطافر، وهو أمر غير ممكن وفقا للطرق القياسية للتعديل الجيني. ولكن في نهاية ثمانينيات القرن العشرين، حُدِّدت طريقة أكثر دقة لتعديل الجينات، وقد جاءت من نقطة انطلاق مفاجئة؛ حيث تُعُرِّف عليها من خلال السرطانات المسماة «الأورام المسخية»

(تيراتوما) teratomas والتي يمكن أن تحدث في أماكن مختلفة من الجسم، ولكنها شائعة على نحو خاص في أورام الخصيتين والمبيض[60].

تتمتع الأورام المسخية بخاصية مذهلة حددها لأول مرة ليروي ستيفنز Leroy Stevens في مختبر جاكسون، بولاية مين، في العام 1953. وقد لاحظ ستيفنز، الذي كان حديث العهد في معهد تربية الفئران هذا، أن إحدى سلالات الفئران كان لديها استعداد للإصابة بتضخم غير طبيعي في الخصيتين. قال دون فارنوم Don Varnum - الفني الذي يعمل مع ستيفنز - «قتلنا تلك السلالة، ثم نظرنا إلى الخصيتين، وكان فيهما أشياء غريبة». غير أن هذا القول يقلل من الواقع إلى حد ما، فقد كان الورم يتألف من خليط بشع من الأنسجة المختلفة، بما في ذلك العظام والشعر والأسنان. كان الأمر كأن الخلايا السرطانية يمكن أن تشكل أي نوع من الخلايا في الجسم. وأظهر اكتشاف الأورام المسخية لدى البشر أن هذا لم يكن مجرد صفة خاصة بالفئران. فقد اكتُشفت الأورام المسخية أيضا في المبايض وأجزاء أخرى من الجسم، مثل الدماغ[61]. وستستحوذ محاولة فهم هذه الظاهرة على بقية حياة ستيفنز المهنية. ففي العام 1970 حقق قفزة نوعية عندما اكتشف أن الخلايا المأخوذة من جنين فأر في مراحل نموه المبكرة تولد أيضا أوراما مسخية عند زرعها في خصيتي فئران بالغة. بناء على هذه الملاحظة افترض ستيفنز أن الأورام المسخية قد توفر دليلا على كيفية تطور الخلايا غير المتخصصة للجنين إلى جميع أنواع الخلايا المتخصصة التي يتكون منها الجسم، وهو ما يسمى بـ «تعدد القدرات» Pluripotency[62].

إمكانات متعددة القدرات

مارتن إيفانز Martin Evans هو أحد العلماء الذي أصبح مهتما على نحو خاص بهذا الموضوع. وخلال عمله مع غيل مارتن Gail Martin في جامعة كلية لندن في منتصف سبعينيات القرن العشرين، بدأ إيفانز بدراسة خلايا الأورام المسخية في المزرعة المختبرية ووجد فرقا بسيطا بينها وبين الخلايا المستخرجة من جنين طبيعي[63]. هل كانت الخلايا السرطانية ببساطة عبارة عن خلايا غير متخصصة أصبحت خبيثة فقط لوجودها في البيئة الخطأ؟ وبالتوافق مع ذلك، في

حين أن الخلايا المعزولة من الأجنة الطبيعية تتحول إلى خبيثة عند حقنها في فأر بالغ، فإن خلايا الأورام المسخية المحقونة في جنين فأر في مراحل مبكرة من نموه تصبح جزءا من الأنسجة الطبيعية للفأر الناتج. هذا يشير إلى أنه يمكن استخدام الخلايا الجنينية لتوليد فأر كامل. وبالفعل، من خلال أخذ خلايا جنينية من سلالة فأر وحقنها في جنين من سلالة أخرى، أظهر إيفانز أن النسل الناتج كان عبارة عن «خيمر» chimaeras - أي أنها نتاج أكثر من جنين أصلي واحد، وقد سميت بهذا الاسم نسبة إلى تلك الوحوش الأسطورية مثل أبو الهول الذي يمتلك رأس حيوان وجسد حيوان آخر[64].

أُظهرت هذه السمة الخيمرية بوضوح جلي من خلال أخذ خلايا جنينية من فأر أسود وحقنها في جنين فأر أبيض. أدى ذلك إلى إنتاج فئران ذات بقع سوداء ضمن فرو يغلب عليه اللون الأبيض، وأظهر التحليل الجيني أن الأنسجة الأخرى لهذه الحيوانات كانت عبارة عن مزيج مماثل، مما يشير إلى أن الخلايا الجنينية يمكن أن تتطور إلى أي نوع من الخلايا. وشملت هذه الإمكانات القدرة على التطور إلى الخلايا التي تشكل الجيل التالي - الحيوانات المنوية والبويضات - نظرا إلى أن التكاثر بين ذكور وإناث الفئران الخيمرية أدى إلى ظهور ذرية سوداء تماما، أي مشتقة بالكامل من الخلايا الجنينية[65]. وبما يعكس سماتها متعددة القدرات، سميت الخلايا الجنينية بالخلايا الجذعية الجنينية **embryonic stem cells** (اختصارا: الخلايا ES).

أشار اكتشاف الخلايا الجذعية الجنينية على الفور إلى طريق جديد لصنع الفئران المُعدَّلة وراثيا. وبدلا من حقن مركب جيني في بويضة مخصبة على أمل أن يندمج في جينوم تلك البويضة، فإنه من الممكن تعديل الخلية الجذعية الجنينية وراثيا واستخدامها لإنشاء فأر معدل وراثيا. ولكن القيود نفسها تنطبق على مثل هذا الفأر كما هي الحال في المسار القياسي - ما لم يُعثَر على طريقة لتعديل الجين في الخلية الجذعية الجنينية على نحو أكثر دقة مما كان ممكنا باستخدام الطرق القياسية. في النهاية، حُقِّقت هذه الدقة باستخدام عملية تحدث على نحو طبيعي في الخلايا، تسمى «التأشيب المتماثل» **homologous recombination**[66]. يحدث هذا عندما تتلامس قطعتان من الحمض النووي تحتويان على تسلسلين

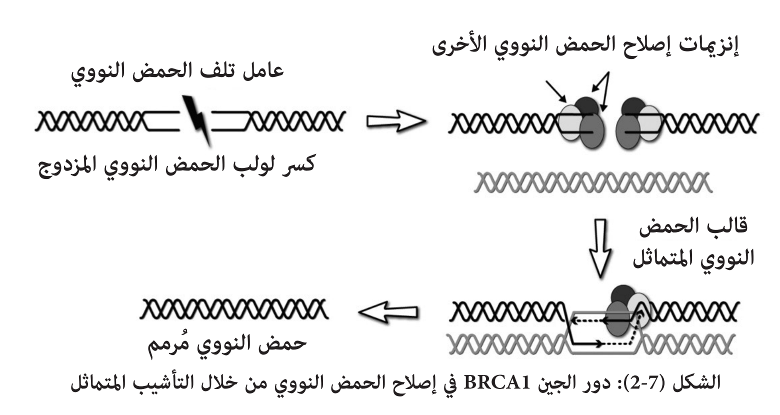
متطابقين أو متشابهين جدا. يؤدي هذا التجاور إلى تحفيز آلية خلوية يجري فيها تبادل هذين التسلسلين[67].

الواقع أن هذه الآلية تؤدي دورا محوريا في العملية التي لولاها لما كنا أنا أو أنت موجودين على قيد الحياة.

هذه العملية هي «التكاثر الإنساني». على الرغم من أننا نميل إلى ربط التكاثر مع الفعل الجسدي والمشاعر التي تترافق مع ذلك، فإن الدور الأساسي للتكاثر من الناحية التطورية هو خلق سمات جديدة لكي يعمل عليها الاصطفاء الطبيعي[68]. هذه السمات الجديدة تظهر أيضا لدى الكائنات الحية التي تتكاثر «لاجنسيا» Asexually، مثل التي نشاهدها في البكتيريا التي أصبحت مقاومة للمضادات الحيوية. هذه التغييرات تحدث بفعل الطفرة، وعلى الرغم من أن احتمال حدوث ذلك هو واحد في المليون، فإن الأمر لا يتطلب سوى تطوير جرثومة واحدة مقاومةً لأحد المضادات الحيوية حتى يتمكن هذا الكائن الحي من تمرير هذه السمة إلى أحفاده. وتعد الطفرات أيضا في نهاية المطاف مصدرا للاختلاف في الكائنات الحية متعددة الخلايا المعقدة، بما في ذلك البشر، ولكن هذه التغييرات نادرة جدا، وتحدث ببطء شديد في نوع مثل نوعنا الذي ينتج حاليا جيلا جديدا كل 25 عاما في المتوسط[69]، وذلك على عكس البكتيريا التي يمكن أن تنتج نسخة من أنفسها في أقل من ساعة[70].

بيد أن التكاثر قادر على توليد سمات جديدة في جيل واحد، وذلك بخلط وإعادة مطابقة المادة الوراثية في جينومات الأم والأب[71]. وهذا ممكن لأنه في حين أن الخلايا في الجسم عموما تحتوي على نسختين من كل جين، فإن الحيوانات المنوية والبويضة لديها نسخة واحدة فقط. هذه حالة ضرورية نظرا إلى أن اتحاد البويضة والحيوان المنوي يخلق حياة جديدة، وإلا فإن عدد نسخ كل جين سيتضاعف مع كل جيل جديد. ولكن، في الخصية أو المبيض، تتطور الحيوانات المنوية أو البويضات من الخلايا الجذعية التي تحتوي على نسختين من كل جين - واحدة مشتقة من جينوم الأم الأصلي، والأخرى من جينوم الأب. خلال هذه العملية يحدث التأشيب المتماثل، حيث يجري تبديل مناطق متشابهة من كروموسومات الأم والأب (انظر الشكل 7-2)[72]. ونتيجة لذلك، عندما تتشكل

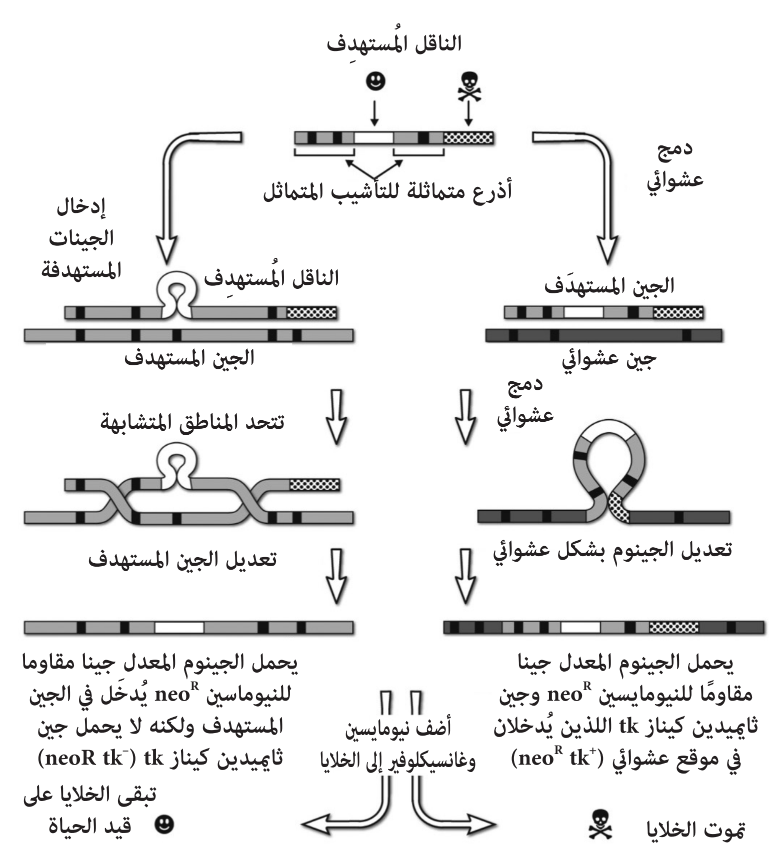
البويضات أو الحيوانات المنوية، يكون لكل منهما جينوم فريد. وهذا يفسر لماذا، على الرغم من أن لدينا عديدا من السمات المشتركة مع أشقائنا، يمكننا أيضا أن نختلف بعضنا عن بعض اختلافا كبيرا من حيث المظهر والمزاج.



الشكل (2-7): دور الجين BRCA1 في إصلاح الحمض النووي من خلال التأشيب المتماثل

يتمثل الدور المهم الثاني للتأشيب المتماثل في إصلاح الحمض النووي. كما رأينا في الفصل الأول، فقد طورت الكائنات الحية – بدءا من البكتيريا وصولا إلى البشر - آليات لتصحيح الأضرار التي لحقت بحمضها النووي. والتأشيب المتماثل يؤدي دورا هنا من خلال السماح بإصلاح أحد التسلسلات الذي حدث فيه كسر أصاب اللولب المزدوج، وذلك باستخدام نسخة غير مكسورة قالبًا[73]. وتظهر أهمية هذه العملية من خلال ما يحدث عندما تكون معيبة. كما رأينا في الفصل الأول، سُلِّط الضوء على دور الجينات BRCA في قابلية الإصابة بالسرطان عندما قررت أنجلينا جولي إجراء عملية استئصال ثدييها، وإزالة مبيضيها لاحقا، لأنها ورثت عيبا في الجين BRCA1 من والدتها. الواقع أن الجينات BRCA هي مكونات محورية في عملية التأشيب المتماثل (انظر الشكل 8-2)[74].

إذن لماذا يسبب الخلل الجيني الذي يؤثر في عملية أساسية مثل إصلاح الحمض النووي والموجود في جميع خلايا الجسم الإصابةَ بسرطان الثدي أو سرطان المبيض فقط؟ أحد التفسيرات هو أن كلتا النسختين تخضعان لانقسام خلوي سريع تحت تأثير هرمون الأستروجين. هذا يجعلها عرضة للطفرات التي يمكن أن تحدث أثناء عملية نسخ الحمض النووي التي تصاحب انقسام الخلايا، مما يخلق حاجة أكبر إلى وجود آلية إصلاح للحمض النووي تعمل على نحو صحيح[75].



الشكل (8-2): إستراتيجية لاختيار الأحداث الصحيحة لاستهداف الجينات في الخلايا الجذعية الجنينية

توضح العلاقة بين التأشيب المتماثل والسرطان أهمية هذه العملية للوظيفة الخلوية السليمة. لكن هذه القدرة التي تتمتع بها الخلية هذه على المبادلة بين أجزاء متشابهة من الحمض النووي أصبحت الآن أداة رئيسة في الهندسة الجينية. والعالمان اللذان أدركا أن التأشيب المتماثل يقدم طريقة لتعديل الجينات بدقة في جينوم الخلية الجذعية الجنينية هما ماريو كابيتشي Mario Capecchi من جامعة يوتا وأوليفر سميثيز Oliver Smithies من جامعة نورث كارولينا[76]. على الرغم من أن التأشيب المتماثل نادر جدا في هذا النوع من الخلايا، فإن كابيتشي وسميثيز طوَّرا في العام 1989، وعلى نحو مستقل، طرقا لاختيار الخلية التي تم فيها استهداف

ناجح للجينات بفضل طريقة اختيار عبقرية للعقار استهدفت الطفرة، التي لا تتجاوز نسبة حدوثها واحدا في المليون، والتي حدث فيها التأشيب المتماثل، مع استبعاد الدمج العشوائي الأكثر شيوعا للمركب الجيني المُستهدِف داخل الجينوم. في جوهرها، تختار هذه الطريقة الجين الذي يمنح مقاومة للمضاد الحيوي نيومايسين neomycin -الموجود ضمن المركب الجيني المُستهدف، بينما تُقصي «جين الانتحار» suicide gene ثايميدين كيناز thymidine kinase (اختصارا TK)، والذي يُحوَّل خلال الدمج العشوائي لهذا المركب الجيني، ولكن ليس أثناء التأشيب المتماثل (انظر الشكل 8-2).

تطوير مثل هذا الاستهداف للجينات أحدث ثورة في الطب الحيوي من خلال تزويد الفئران، لأول مرة، بجينومات مصممة بدقة. وقد اعتُرف بأهمية هذا التطوير من خلال منح جائزة نوبل لكابيتشي وسميثيز ومارتن إيفانز في العام 2007[77]. وفي شرح سبب إعطاء هذه الجائزة، قال غوران هانسون Göran Hansson من لجنة نوبل «من الصعب تخيل البحث الطبي المعاصر من دون استخدام نماذج استهداف الجينات. فقد أدت القدرة على تكوين طفرات مصممة يمكن التنبؤ بها في جينات الفئران إلى رؤى خارقة جديدة في النمو، وعلم المناعة، وبيولوجيا الأعصاب، وعلم وظائف الأعضاء، والتمثيل الغذائي»[78].

كان دور كابيتشي في الاكتشاف رائعا خصوصا نظرا إلى أنه كان محظوظا في البقاء على قيد الحياة حتى مرحلة البلوغ، فضلا على النجاح العلمي. فقد قتل جده من قبل رجاله عن طريق الخطأ خلال الحرب العالمية الأولى، بينما قُتل والد كابيتشي، الذي كان طيارا مقاتلا، خلال الحرب العالمية الثانية. أصبحت والدته الأمريكية ناشطة مناهضة للفاشية في إيطاليا في عهد موسوليني خلال تلك الحرب، ولكن قُبض عليها في العام 1941 من قبل الجستابو Gestapo وأُرسلت إلى معسكر داخاو Dachau للاعتقال. كان كابيتشي يبلغ من العمر 4 سنوات فقط، وفشلت جهود والدته في تأمين شخص يتولى رعاية ابنها في حال قُبض عليها. لذلك على مدى السنوات الأربع التالية، كان كابيتشي يتدبر أموره بنفسه، فكان «يعيش أحيانا في الشوارع، وينضم أحيانا إلى عصابات من الأطفال المشردين الآخرين، وأحيانا أخرى يعيش في دور الأيتام». نجت والدته بأعجوبة من معسكر داخاو، وفي نهاية المطاف

تتبعت مكان ابنها الذي كان في أحد المستشفيات في ريجيو إميليا Reggio Emilia، حيث كان يعيش على فنجان قهوة وكسرة خبز كل يوم في جناح خاص بالأطفال المسيبين[79].

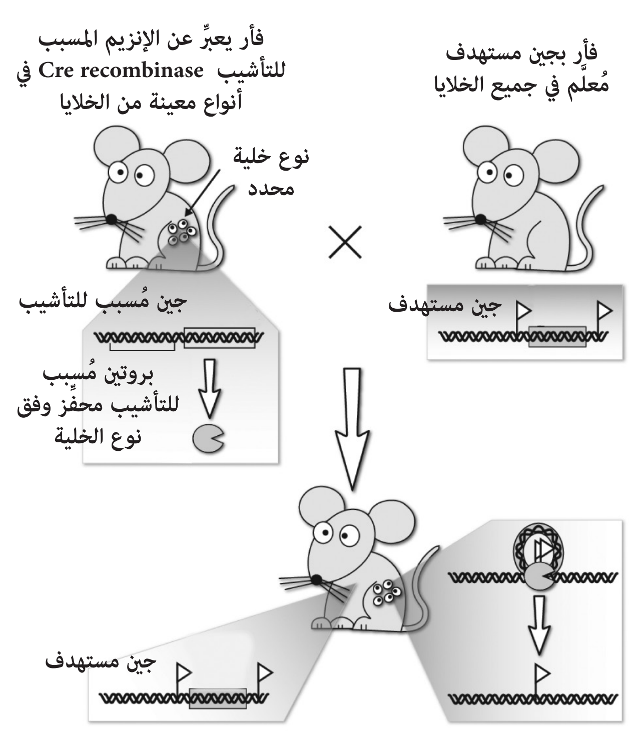
غادر كابيتشي الذي كان يعاني سوء التغذية إلى الولايات المتحدة برفقة والدته، وبعد أن ترعرع في أحد مجتمعات كويكر Quaker commune، وصل في النهاية إلى معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا، ثم جامعة هارفارد. هناك عمل مع جيمس واتسون، المكتشف المشارك لهيكل اللولب المزدوج للحمض النووي، ولكن كان لايزال هناك الكثير من العقبات في طريقه، حيث رُفض أول طلب له للحصول على منحة لتطوير استهداف الجينات، والذي قُدِّم إلى المعاهد الوطنية للصحة بالولايات المتحدة، وذلك باعتبار أنه «لا يستحق المتابعة»[80]. لحسن الحظ أن كابيتشي لم ييأس، وعندما تقدم بطلب للحصول على منحة للمرة الثانية، رُحِّب بطلبه بحماس، ومع ملاحظة إضافية تقول «يسعدنا أنك لم تستمع إلى نصيحتنا»[81].

التعطيل والإضافة

الفئران الأولى التي أُنتِجت باستهداف الجينات أُشير إليها بمصطلح «مُعطلات الجين» Knockouts، فهي مُصمَّمة لتفتقر تماما إلى منتج جيني معين. والدراسات بشأن هذه الفئران أصبحت روتينية في العلوم الطبية الحيوية. على سبيل المثال، استخدمت أنا وزملائي أخيرا هذه الطريقة لإظهار أن البروتينات التي تسمى القنوات ثنائية المسام two-pore channels (اختصارا TPCs) تؤدي أدوارا مهمة في تنظيم العمليات الجسدية، بما في ذلك تكوين أوعية دموية جديدة، ونمو العضلات الهيكلية، وتقلصات القلب، وتنظيم مستويات الغلوكوز في الدم[82]. في بعض الأحيان يكون لتعطيل الجين تأثيرات واضحة جدا في وظائف الجسم. ولكن، في عدد مذهل من الحالات، يكون لتعطيل وظيفة الجين تأثير أقل بكثير مما كان متوقعا.

يُعتقد أن هذا النقص في التأثير يرجع إلى الكائن الحي الذي يعوض فقدان الجين، من خلال زيادة التعبير أثناء تطوير الجنين لجينات أخرى يمكن أن تحل محل الجينات المفقودة[83]. للتغلب على هذه المشكلة، ابتكر العلماء طرقا بارعة تؤخر التخلص من الجين حتى سن الرشد. على سبيل المثال، يمكن هندسة الخلايا الجذعية

الجنينية بحيث يُميَّز الجين بعلامة جزيئية ومن ثم يُعطَّل عندما يتعرض الفأر الناتج لإنزيم يُعرف بإنزيم التأشيب recombinase، وهو يُنشط بواسطة مادة كيميائية يُغذَّى الحيوان بها[84]. ثمة عامل آخر يزيد الأمور تعقيدا بالنسبة إلى الفئران معطلة الجين يتمثل في أن الجين قد يكون له تأثيرات في أنواع وأنسجة متعددة من الخلايا، مما يجعل من الصعب عزل كل تأثير بسبب الطرق التي تتفاعل بها مختلف أجزاء الجسم. لمعالجة هذه المشكلة تمت هندسة الفئران بحيث يكون جين إنزيم التأشيب موجودا في الحيوان ولكن يُشغَّل فقط في أنواع معينة من الخلايا، مما يجعل من الممكن، مثلا، تعطيل الجين فقط في الدماغ وليس في أجزاء أخرى من الجسم، أو حتى في أنواع محددة من الخلايا في الدماغ (انظر الشكل 9-2)[85].

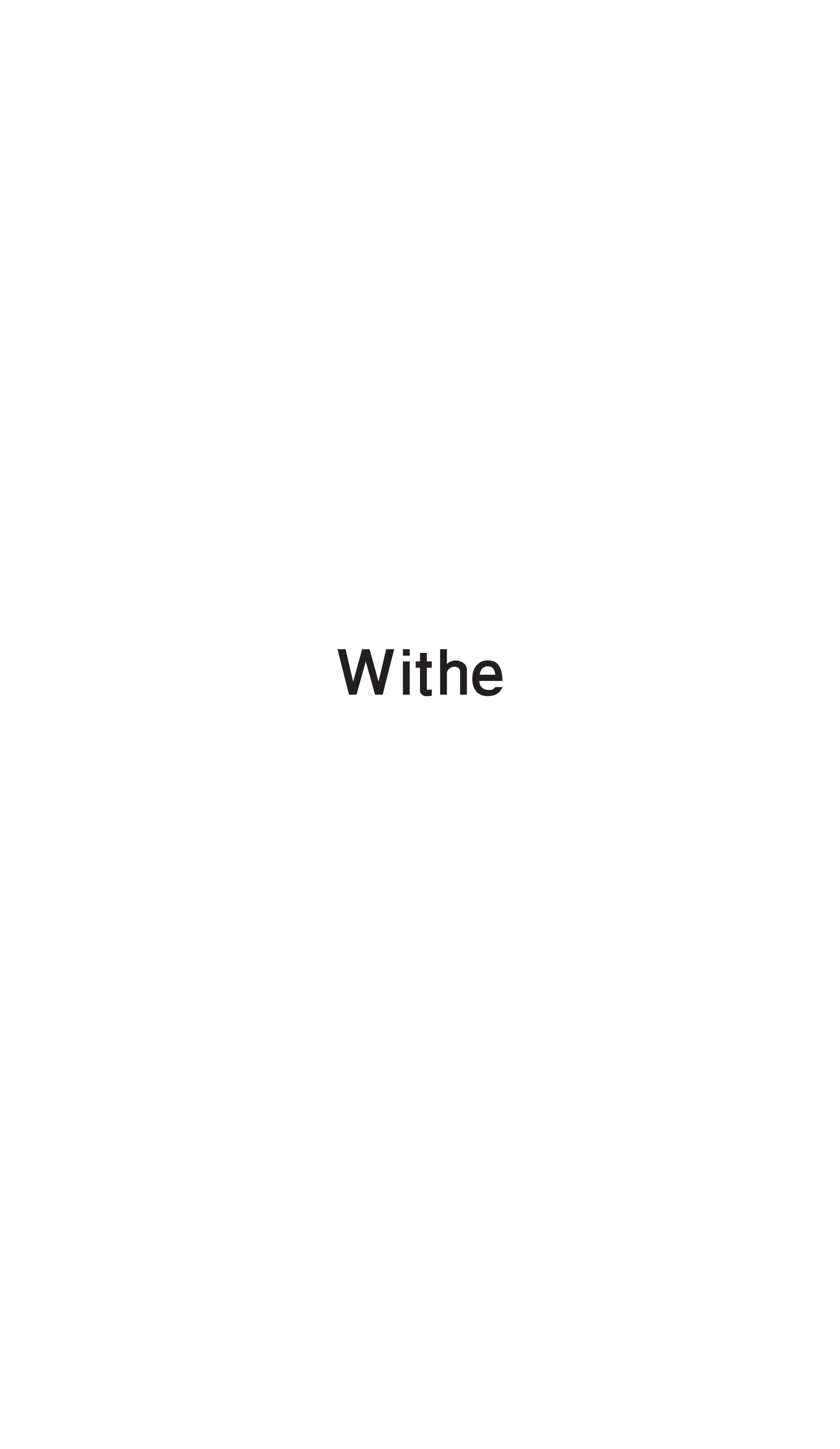


ذرية فئران أزيل منها الجين المستهدف فقط في الخلايا التي تعبر عن الإنزيم المُسبب للتأشيب

الشكل (9-2): فئران بخلايا معطلة الجين وفق النوع

وعلى الرغم من أن التعطيل التام للجين يمكن أن يؤدي إلى رؤى مهمة بشأن وظيفته الطبيعية في الجسم، فضلا على توفير نموذج للأمراض البشرية التي يُعطَّل فيها الجين تماما، فإن عديدا من الأمراض الوراثية يحدث بسبب تغييرات أكثر دقة. على سبيل المثال، يتطلب فقر الدم المنجلي sickle cell anaemia حدوث تغير واحد فقط في الأحماض الأمينية في بروتين الهيموغلوبين، ولكنه يؤدي إلى اضطراب مدمر يهدد الحياة، من خلال التأثير في قدرة البروتين الذي يحمل الأكسجين ويعطي خلايا الدم الحمراء للمرضى شكلا منجليا غريبا[86]. تعرفت أنا وزملائي أخيرا على رجل عقيم تعاني حيواناته المنوية من عدم القدرة على تنشيط بويضات زوجته لكي تتحول إلى أجنة، وذلك بسبب تغيير في حمض أميني واحد في بروتين فسفوليباز سي زيتا phospholipase C zeta (اختصارا: البروتين PLCζ)، والذي يبدو أنه يؤدي دورا مركزيا في عملية تنشيط البويضة[87].

لمعالجة هذه الحالات يمكن أيضا استخدام استهداف الجينات لإنشاء فئران بمثل هذا التغيير الدقيق[88]. يمكن أيضا استخدام طريقة «الإضافة» knockin هذه لإضافة علامة فلورية على بروتين للسماح بتتبع تحركاته أثناء عمليات خلوية معينة. وهذا يمكن أن يوفر أدلة بشأن وظيفة البروتين، وإذا وُضعت علامة على بروتين موجود فقط في نوع معين من الخلايا، فإن هذا يجعل من الممكن أيضا «وضع دمغة» label فلورية على مثل هذا النوع من الخلايا ومن ثم التعرف عليها لدى الحيوان الحي لكي نتمكن من دراسة خصائصها. هذا الأمر يمكن أن يكون مهما على نحو خاص في الدماغ، حيث قد يكون من الصعب التمييز بين أنواع الخلايا المختلفة على أسس مورفولوجية. الواقع أن استخدام العلامات الفلورية، بل حتى الضوء نفسه، إلى جانب تكنولوجيا التعطيل والتعديل الجيني، قد تجاوز مجرد تحديد موقع البروتين ضمن خلية حية أو مكان تلك الخلية في الجسم. فقد أصبح من الممكن الآن استخدام الضوء لتحفيز نشاط وظيفي في الخلية. وهذا يؤدي إلى تغيير فهمنا لكيفية عمل الدماغ، وكذلك بعض الأعضاء الأخرى في الجسم، بطرق مثيرة جدا. إذن دعونا نلقِ نظرة الآن على ما يجب أن يقدمه الضوء بوصفه أداة للتلاعب بالحياة.



Withe

3

الضوء كأداة حياة

«على مدى سنوات، سعى العلماء أيضا إلى فهم كيفية استشعار الضوء، وكيفية توليده في الكائنات الحية. وفي الآونة الأخيرة، بدأنا في استخدام الضوء كأداة للتلاعب بالعمليات الحيوية والتحكم فيها»

هل كانت ستوجد حياة من دون نور؟ منذ فجر البشرية أدركنا الدور المحوري لأشعة الشمس في وجودنا، فيظهر الضوء بقوة في قصص خلق الحياة في عديد من النصوص العقائدية. في الكتاب المقدس، يأمر الرب «ليكن نور!»، بينما كانت عبادة الشمس تؤدي دورا محوريا في بعض الديانات مثل ديانات المصريين القدماء والأزتيك والسلتيين[1]. هذا الإدراك القديم لأهمية الضوء يعكس حقيقة أن أشعة الشمس تزود النظام الإيكولوجي بالطاقة. فتستخدم النباتات عملية البناء الضوئي photosynthesis لتحويل طاقة الشمس إلى جزيئات عضوية تستهلكها حيوانات مثلنا إما على نحو مباشر عبر أكل النباتات، وإما على نحو غير مباشر من خلال التغذي بالحيوانات الأخرى

التي تتغذى بالنبات. كما توفر أشعة الشمس أيضا الدفء الذي يسمح بحدوث الأنشطة الخلوية بمعدل معقول، وتسمح لنا برؤية ما يحيط بنا. ويُعتبر الضوء مهما للحياة إلى درجة أن الكائنات الحية، بدءا من الميكروبات البسيطة وصولا إلى نوعنا نحن البشر، قد طورت آليات خلوية وجسدية لاكتشاف دورة الليل والنهار[2]. هذه الساعة البيولوجية هي التي تنبئنا بموعد الذهاب إلى النوم، كما أنها تنظم عملية التمثيل الغذائي لدينا. هذا هو السبب الذي يجعلنا نعاني اضطراب الرحلات الجوية الطويلة jet lag، كما يجعل عديدا من عمال الورديات معرضين لاعتلال الصحة، إذ تشير الدراسات الحديثة إلى أن هذا قد يكون بسبب اضطرابات في النمط الطبيعي للنشاط الجيني[3].

كما طورت الكائنات الحية أيضا طرقا لاستشعار أشعة الشمس استشعارا مباشرا، بدءا من المسام الحساسة للضوء على الأغشية السطحية للطحالب وحيدة الخلية، وصولا إلى أجهزة الاستشعار الموجودة على جلد الديدان والتي تنظم حركتها، أو البُنية الرائعة للعين البشرية التي تسمح لنا بأن نرى هذا الطيف من الألوان وهذا القدر من الدقة[4]. بل إن بعض الكائنات الحية تولد الضوء. فيمكن لليراعات fireflies، بأنماطها الومضة - والوميض هو عبارة عن إشارة إلى جذب الشريك - أن تجعل الغابات التي تعيش فيها تبدو وكأنها شيء من حكاية خرافية[5]. وتشمل الكائنات الأرضية الأخرى، التي تصدر الوميض الفسفوري، بعض أنواع الفطريات fungi، والحلزون الاستوائي الموجود في جنوب شرق آسيا[6]. ولكن معظم الوميض الفسفوري موجود في البحر، إذ تطلقه العوالق الصغيرة plankton، وكذلك الكائنات الحية الأكبر حجما مثل قنديل البحر، والحبار، وأنواع مختلفة من الأسماك. وهي تلجأ إلى ذلك لجذب الفريسة، مثل الخيط المتوهج الذي يستخدمه سمك أبو الشص anglerfish لإغراء الأسماك الصغيرة بدخول فكيه الشرسين، أو كآلية دفاعية، مثل الحبار مصاص الدماء vampire squid، الذي لا يقذف الحبر، بل يخرج مخاطا لزجا يُضيء بيولوجيا لمباغتة الحيوانات المفترسة وتشويشها وإبطائها[7].

على مدى سنوات، سعى العلماء أيضا إلى فهم كيفية استشعار الضوء، وكيفية توليده في الكائنات الحية. وفي الآونة الأخيرة، بدأنا في استخدام الضوء كأداة للتلاعب

بالعمليات الحيوية والتحكم فيها. بالطبع، كان الضوء أداة مهمة في البيولوجيا منذ عدة قرون. فبفضل المجاهر الضوئية الأولى أصبح من الممكن تصور جوانب الحياة غير المرئية بالعين المجردة. صنع روبرت هوك Robert Hooke، في أكسفورد، أحد أوائل المجاهر واستخدمه لدراسة العالم الطبيعي، ونشر نتائجه في العام 1665 في كتاب بعنوان «مايكروغرافيا» Micrographia الذي أصبح أول كتاب علمي يحتل مرتبة الأكثر مبيعا في العالم[8]. وقد شكك البعض في رسومه التوضيحية، مثل تلك التي تظهر العين المركبة للحشرة؛ لأن العالم المصغر الذي اكتشفه هوك بدا غرائبيا جدا! كان أحد الأشياء التي درسها هوك هو قطعة من الفلين، وأظهر أنها تتكون من وحدات صغيرة. وقد أطلق على هذه الوحدات مصطلح الخلايا cells، في إشارة إلى الغرف التي يسكنها الرهبان أو السجناء[9]. ونحن اليوم نعرف الخلايا باعتبارها الوحدات الأساسية للحياة.

ولعل أول شخص رسم صورا لخلية حيوانية حية كان أنطوني ڤان ليوفينهوك Antonie van Leeuwenhoek، الذي عاش وعمل في دلفت في القرن السابع عشر في هولندا، وكان معاصرا للرسام فيرمير Vermeer. ونظرا إلى كونه خبيرا في صنع العدسات، فقد أنتج مجاهر لم يجارِ أحد دقتها حتى القرن التاسع عشر[10]. في العام 1677 استخدم ڤان ليفينهوك أحد هذه المجاهر لدراسة السائل المنوي ولاحظ لأول مرة خلية حيوانات منوية حية، برأسها وذيلها المميزين، والتي وصفها بأنها «تتحرك مثل ثعبان أو مثل سمك الأنقليس eel وهو يسبح في الماء»[11]. وعرض النتائج التي توصل إليها على اللورد سومرز Lord Somers، رئيس الجمعية الملكية البريطانية British Royal Society، على الرغم من أنه حرص على إضافة أن «ما نظرت فيه هو فقط – من دون أن أُدنس نفسي بالخطيئة -. وإذا ارتأى جنابكم أن هذه الملاحظات قد تثير الاشمئزاز أو أنها فاضحة، فاعتبرها ملاحظات خاصة ولك أن تنشرها أو تتخلص منها على النحو الذي يراه جنابك مناسبا»[12]. والواقع، كان ڤان ليفينهوك مولعا بإجراء التجارب على نفسه، فقد ربط جوربا يحتوي على ثلاث قملات بساقه مدة 25 يوما لتقييم قدرة القمل على التكاثر[13]. بهذه الطريقة قدر أن زوجا من القمل قادر على أن يولد 10 آلاف قملة في غضون ثمانية أسابيع فقط.

أتاح التطور اللاحق لمجاهر عالية التكبير رؤية البُنى في الخلايا، كالنواة مثلا. ولكن هناك قيودا متأصلة على مدى التكبير الممكن باستخدام المجهر الضوئي، ألا وهي الطول الموجي wavelength للضوء نفسه. للتغلب على هذه المشكلة، لجأ العلماء إلى إشعاع ذي طول موجي أقصر – أي الإلكترونات. باستخدام المجهر الإلكتروني electron microscope، أصبح من الممكن لأول مرة رؤية البُنى تحت الخلوية subcellular structures بمستوى دقيق من التفاصيل[14]. وبفضل التطورات الأخيرة في المجهر الإلكتروني صار من الممكن الآن دراسة بنية الجزيئات الحيوية المهمة مثل البروتينات على المستوى الذري[15]. لكن هناك عيوبا في مثل هذا النوع من الفحص المجهري؛ حيث يجب إجراؤه في فراغ، ولا يمكن لشعاع الإلكترون أن يلتقط إلا البُنى الكثيفة بما يكفي لتشتيت أشعته. وهذا يعني أنه باستخدام هذه التقنية، من الممكن فقط مشاهدة الخلايا الميتة والمصبوغة بالفلزات الثقيلة كثيفة الإلكترونات[16].

تتحكم البروتيناتُ في العمليات الخلوية، وإحدى طرق فهم وظيفة بروتين معين في الخلية هي بدراسة موقعه فيها. على سبيل المثال، إذا كان البروتين موجودا في النواة، فمن المحتمل أن يشارك في تشغيل الجينات أو إطفائها، أو إذا كان في غشاء الخلية فقد ينظم دخول المواد إلى الخلية أو خروجها منها، أو يكون له دور في تسيير التفاعلات بين الخلايا. وإحدى طرق تحديد الموقع الخلوي للبروتين هي استخدام الأجسام المضادة antibodies - الموسومة كيميائيا بجزيئات فلورية - التي تتعرف على بروتينات معينة. هذا وقد بينت دراسة أجريتُها أنا وزملائي أخيرا في جامعة أكسفورد قوة هذه الطريقة. لقد ذكرت في الفصل الثاني أن أحد اهتماماتي البحثية هو بروتين الحيوانات المنوية المسمى «البروتين فسفوليباز سي زيتا» (اختصارا PLCζ)، والذي نعتقد أنه العامل الذي ينشط البويضة لتتطور إلى جنين عند الإخصاب[17]. وإحدى الطرق التي استخدمناها لتأكيد هذا الدور هي أننا أظهرنا، من خلال وسم الأجسام المضادة antibody labelling، أن البروتين PLCζ يوجد في منطقة من رأس الحيوان المنوي التي يجب أن يوجد فيها محفز تنشيط البويضة تماما، نظرا إلى كونه الجزء الذي يتلامس أولا مع البويضة[18]. إضافة إلى ذلك، أظهر تحليلنا لحيوانات

منوية مأخوذة من رجل عقيم بسبب طفرة في البروتين PLCζ أن البروتين الطافر متموضع في المكان الخطأ، مما يمنعه من أداء دوره الطبيعي[19].

بينما تستخدم مثل هذه الدراسات مجهرا ضوئيا، فإنه في حال كان الجسم المضاد موسوما بفلز ثقيل مثل الذهب، فمن الممكن باستخدام المجهر الإلكتروني تحديد موقع البروتينات في البنى تحت الخلوية. في العام 2013 استخدم غريغوري فرولينكوف Gregory Frolenkov وزملاؤه في جامعة كنتاكي University of Kentucky هذه الطريقة للكشف عن التفاعل الدقيق بين بروتينين، يُعرفان بالبروتين المتصل بـ «البروتوكاديرين 15» (اختصارا: البروتين PCDH15) والبروتين «المرتبط بالكادرين 23» (اختصارا: البروتين CDH23)، في خلايا شعر الأذن الداخلية، ومن ثم تحديد دور هذين البروتينين في عملية السمع[20]. وفقا لفرولينكوف، فإن هذه الدراسة «تكشف عن تفاصيل عملية من المرجح أن تكون حيوية لمراحل تطور السمع الطبيعي وصيانته واستعادته»[21]. ولما كان ترميز الجينات للبروتين PCDH15 والبروتين CDH23 قد يتعرض لطفرة تؤدي إلى نوع من الصمم يسمى متلازمة أشر Usher syndrome، فقد تساعد هذه المعلومات على ابتكار علاجات جديدة لهذا النوع المحدد من اضطرابات السمع[22].

ألوان حية

على الرغم من هذه السمات الإيجابية المتمثلة بالجمع بين الفحص المجهري ووسم الأجسام المضادة، فإنه لا يمكن تطبيق هذه التقنية إلا على الخلايا الميتة التي تثبت فيها البُنى الخلوية بمثبت كيميائي مثل الفورمالديهايد formaldehyde – الذي يستخدم أيضا لتحنيط الأجسام - ثم تحطيم غشاء الخلية بالمنظفات. هذه المعالجة ضرورية لأن الأجسام المضادة لا يمكنها عبور غشاء الخلية، لكن مثل هذا التحليل يعطي صورة للخلية باعتبارها كيانا ثابتا، بدلا من الكائن الديناميكي التي هي عليه بالفعل. ماذا لو كان بالإمكان وسم البروتينات في الخلية الحية بحيث يمكن رؤيتها من دون قتل الخلية في خضم هذه العملية؟ هذا ممكن بالفعل الآن، وأصول هذه التكنولوجيا الجديدة تستحق أن نتطرق إليها، لأنها تظهر أن الاكتشافات التي لها تأثير كبير في الطب

الحيوي في بعض الأحيان لا تنشأ من التفكير في الفوائد العملية، ولكن بسبب الفضول المطلق بشأن العالم الطبيعي.

في هذه الحالة، كان الفضول هو الدافع الذي جعل عالما يابانيا يُدعى أوسامو شيمومورا Osamu Shimomura يتوصل في النهاية إلى تقنية جديدة. ولد شيمومورا في ناغازاكي، وفي سن السادسة عشرة، كان محظوظا لأنه نجا من القنبلة الذرية التي دمرت المدينة في العام 1945، إذ كان على بعد سبعة أميال ونصف الميل فقط من مركز الانفجار[23]. لم يؤدِ هذا الاستعراض للاستخدام الفتاك للفيزياء الذرية إلى تدمير شغف شيمومورا المتزايد بالعلوم، بل درس الكيمياء في جامعة ناغويا Nagoya University، وأصبح مفتونا بـ «اليراعات البحرية» sea fireflies. هذه الكائنات الحية، وهي في الواقع قشريات صغيرة ينبعث منها ضوء أزرق، توجد بكثرة في البحر قبالة جزيرتي كوني Kone وإيكوتشي Ikuchi، بالقرب من هيروشيما. في العام 1956، بوصفه طالب دراسات عليا، قرر شيمومورا أن يحاول عزل اللوسيفيرين luciferin، المادة المضيئة في هذه الكائنات الحية، على الرغم من حقيقة أن الباحثين الأمريكيين ظلوا يحاولون الاضطلاع بذلك من دون أي نجاح لأكثر من عشرين عاما. وعلى مدى عشرة أشهر لم ينجح شيمومورا أيضا، إلا عندما أضاف «مصادفة» حمضا قويا إلى مستخلص يراعة البحر في إحدى الليالي[24]. وفي صباح اليوم التالي، وجد أن المعالجة بالحمض جعلت اللوسيفيرين يكون بلورات نقية. وقال لاحقا متذكرا ذلك «لقد أعطى هذا النجاح الأمل في مستقبلي الذي بدا قاتما منذ نهاية الحرب العالمية الثانية. لقد كنت متحمسا وسعيدا جدا إلى درجة أنني لم أتمكن من النوم تلك الليلة»[25].

في وقت لاحق، بعد أن انتقل إلى الولايات المتحدة، أصبح شيمومورا باحثا في مختبر وودز هول للبيولوجيا البحرية Woods Hole Marine Biological Laboratory بالقرب من كيب كود Cape Cod، إذ شرع في دراسة قنديل البحر الفسفوري. وجد شيمومورا أن لونه الزاهي هو نتاج نوعين من البروتينات - الإيكورين aequorin الذي يولد ضوءا أزرق عندما يتلامس مع أيونات الكالسيوم[26]، و«البروتين الفلوري الأخضر» green fluorescent protein (اختصارا GFP) الذي يصبح فوسفوريا فقط عندما يكون على مقربة من الضوء الصادر من الإيكورين. ونظرا إلى أن

الإيكورين يبعث ضوءا عند الاتصال بالكالسيوم، فقد أدرك العلماء أنه يمكن استخدامه للكشف عن التغيرات في تركيز هذا الأيون في الخلية. تنقل «إشارات» signals الكالسيوم هذه المعلومات القادمة من خارج الخلية إلى البروتينات المستجيبة effector proteins. وتؤدي هذه البروتينات المستجيبة مهمات مهمة في الجسم، حيث تعمل، على سبيل المثال، كمنظم لانقباض القلب، وإفراز البنكرياس للإنسولين، وإطلاق النواقل العصبية neurotransmitters في الدماغ[27].

استخدم ليونيل جاف Lionel Jaffe وزملاؤه، في وودز هول أيضا، مادة الإيكورين لإظهار أن إشارات الكالسيوم تؤدي دورا رئيسا في تنشيط البويضة بواسطة الحيوانات المنوية في أثناء الإخصاب. ومن خلال حقن البروتين في بويضات السمك ثم إضافة الحيوانات المنوية من الأسماك باستخدام المجهر، أظهر فريق جاف أنه، في أثناء اندماج الحيوانات المنوية مع البويضة، تنطلق موجة من التلألؤ الحيوي bioluminescence، بدءا من نقطة اندماج الحيوانات المنوية مع البويضة، ثم تنتقل عبر البويضة مثل انتشار النار في الهشيم[28]. في العام 2002 تمكنت أنا وزملائي من تحديد البروتين PLCζ، ومن ثم بيَّنا أن هذا البروتين يحفز إطلاق إشارة الكالسيوم في البويضات من الأسماك وصولا إلى البشر[29]. وقد استخدم أندرو ميلر Andrew Miller من جامعة العلوم والتكنولوجيا University of Science and Technology بهونغ كونغ الإيكورين لدراسة دور إشارات الكالسيوم في أثناء مراحل نمو سمكة الزرد zebrafish (واسمها العلمي: دانيو ريريو Danio rerio)[30]، وهذا النوع مثاليٌ لدراسة تطور الفقاريات، إذ تنمو أجنتها خارج جسم الأم وتكون شفافة، لذا يمكن استخدام تقنيات التصوير الفلوري على الجنين الحي. وقد استخدم ميلر وفريقه هذه التقنية لإظهار أن إشارات الكالسيوم ذات الأحجام والأشكال المختلفة تنظم المراحل الرئيسة لنمو الجنين، بدءا من إنشاء طبقات الجسم والأنسجة الرئيسة، وصولا إلى نشوء أنسجة أو أعضاء متخصصة مثل القلب أو الدماغ[31].

لكن على الرغم من أهمية الإيكورين في دراسة إشارات الكالسيوم، فإن اكتشاف شيمومورا للبروتين الفلوري الأخضر كان له تأثير أكبر في العلوم الطبية الحيوية[32]. ولعزل الجين الذي يرمز إلى هذا البروتين اقترح شيمومورا أنه يمكن استخدام البروتين

الفلوري الأخضر لجعل المنتجات البروتينية للجينات الأخرى «مرئية»، وذلك من خلال دمج تسلسل جينات البروتين الفلوري الأخضر فيها. وعلى وجه الخصوص، طوَّر مارتن شالفي Martin Chalfie من جامعة كولومبيا Columbia University وروجر تشين Roger Tsien من جامعة كاليفورنيا في سان دييغو بروتينات فلورية خضراء بهذه الطريقة. وأحدثت القدرة على وسم الجين، ومن ثم البروتين الناتج، ثورة في بيولوجيا الخلية، إذ أتاحت إمكانية تتبع حركة البروتين في الخلية الحية. وتمكن تشين من إنشاء مجموعة من البروتينات الفلورية ذات الألوان المتباينة، والتي تتألق بأطوال موجية مختلفة في طيف الضوء، فصار من الممكن دراسة موقع بروتينين أو أكثر في الخلية في الوقت نفسه، وذلك بوسمها بعلامات لونية مختلفة. وتقديرا لاكتشافهم تقنية البروتين الفلوري الأخضر وتطويرها، مُنح شيمومورا وشالفي وتشين جائزة نوبل في العام 2008[33].

إن استخدام العلامات الفلورية لوسم البروتينات هو الآن طريقة قياسية لتتبع حركة البروتينات في الخلايا، ومن ثم توفير أدلة مهمة على وظائفها. على سبيل المثال، في العام 2012، استخدمت أنا وزملائي هذه التقنية لدراسة كيفية دفاع البروتينات التي تسمى القنوات ثنائية المسام، أو اختصارا: البروتينات TPCs، عن الجسم ضد العدوى أو السرطان[34]. والخلايا التائية القاتلة للخلايا cytotoxic T-cells هي خلايا الدم البيضاء التي تتعرف على الخلايا المصابة أو السرطانية وتقتلها عبر تشكيل اتصال مع الخلية المُستَهدَفة، وإدخال مواد ضارة تدمرها. ومن خلال وسم بروتينات القنوات ثنائية المسام بعلامة فلورية حمراء والتعبير عنها في مزرعة مختبرية من الخلايا التائية البشرية القاتلة للخلايا، أظهرنا أنه عندما تتلامس هذه الخلايا مع خلية مصابة، تنتقل بروتينات القنوات ثنائية المسام فعليا إلى نقطة الاتصال، إذ تطلق إشارات الكالسيوم التي تنظم عملية القتل[35]. مثل هذه المعلومات قد تساعدنا على تصميم عقاقير جديدة تعزز هذه العملية.

البويضات الخضراء والحيوانات المنوية

يمكننا أن نتعلم الكثير من دراسات الخلايا في المزرعة المخبرية، ولكن هناك حدودا لمدى قدرة هذه الخلايا على إظهار تعقيد كثير من العمليات الجسدية.

يجمع الاستخدام الفعال لوسم البروتينات protein labelling بين هذه التقنية وتكنولوجيا التعديل الوراثي لإنشاء حيوان كامل يعبر عن بروتين موسوم في خلاياه. بحثت إحدى الدراسات في وراثة البُنى تحت الخلوية المسماة الميتوكوندريا mitochondria، والتي تنتج معظم الطاقة في أجسامنا. وللميتوكوندريا سمة مميزة أخرى. إنها تحتوي على جينومها الخاص من الحمض النووي، والذي يختلف عن ذلك الموجود في نواة الخلية. وهذا يعكس حقيقةَ أن هذه البُنى تحت الخلوية كانت في الأصل بكتيريا تعيش بحرية ثم اندمجت ضمن وحيدي الخلية منذ نحو 1.5 مليار سنة، في علاقة نفعية متبادلة: الميتوكوندريا توفر الطاقة والخلية المضيفة توفر بيئة حاضنة[36].

وتتضح أهمية الميتوكوندريا لدى الكائنات متعددة الخلايا من خلال تأثيرات السيانيد cyanide، الذي يحجب إنتاج الطاقة من قبل محطات التوليد الصغيرة هذه، مما يسبب موتا فوريا تقريبا[37]. ويوجد لدى بعض الناس طفرات في جينوم الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى انخفاض قدرة هذه البُنى تحت الخلوية على إنتاج الطاقة[38]. وهذا يؤثر على نحو خاص في العمليات التي تتطلب كثيرا من الطاقة، مثل الرؤية، وانقباض العضلات، وتوصيل النبضات في الدماغ. وتُنسب هذه العيوب الجينية عادة إلى ضعف العضلات، والمشكلات العصبية، وإلى أحد أنواع الاضطرابات، وهو العمى الذي يحدث في منتصف العمر. وتختلف الأعراض الخاصة اعتمادا على نوع الجين المصاب ودوره المحدد في عملية إنتاج الطاقة.

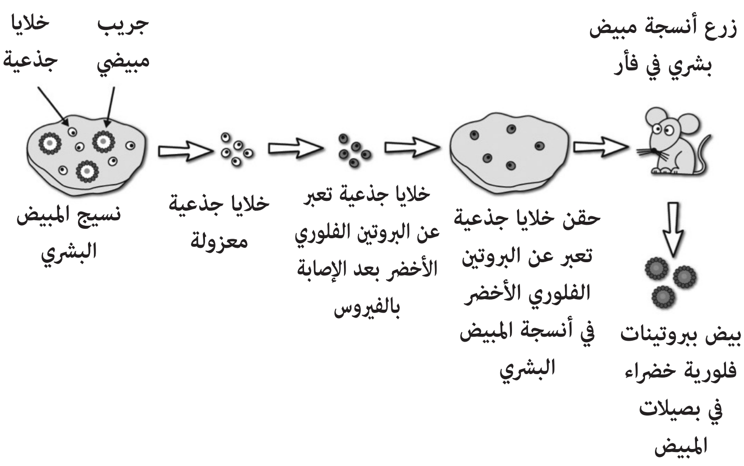
لكن القاسم المشترك بين كل هذه الاضطرابات هو الوراثة من الأم[39].

يعكس نمط الوراثة هذا حقيقةَ أن الجنين البشري يرث الميتوكوندريا من البويضة فقط، وليس من الحيوانات المنوية. وقد ظل سبب هذا الأمر غير واضح فترة طويلة. على الرغم من أن البويضة أكبر بكثير من الحيوان المنوي، ومن ثم فهي تنتج كمية أكبر من الميتوكوندريا، فإن الحيوانات المنوية تحتوي أيضا على هذه البُنى؛ بل إن الميتوكوندريا توفر الطاقة التي تمد ذيل الحيوان المنوي بالقدرة على التحرك بسرعة[40]. إضافة إلى ذلك، أظهرت دراسات عملية الإخصاب أن البويضة تبتلع الحيوان المنوي بالكامل بعد اندماج هاتين الخليتين[41]. إذن لماذا لا ينتقل أي حمضٍ نووي من ميتوكوندريا الحيوان المنوي إلى الجيل القادم؟

لمعرفة ذلك، في العام 2001، ابتكر هيروميتشي يونيكاوا Hiromichi Yonekawa وزملاؤه في معهد طوكيو متروبوليتان للعلوم الطبية Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science فئرانا ذكورا معدلة وراثيا، حيث وسموا بروتينا لا يوجد إلا في الميتوكوندريا بالبروتين الفلوري الأخضر[42]. ولما كان هذا يسبغ على الميتوكوندريا لونا فلوريا، فقد سمح لفريق يونيكاوا بتتبع حركة ميتوكوندريا الحيوانات المنوية من هذه الفئران وهي تخصب البويضة. تتركز ميتوكوندريا الحيوانات المنوية في منطقة تسمى الجزء الأوسط midpiece وهي تقع في المنتصف بين رأس الحيوان المنوي وذيله، مما يسهل تتبع تحركاتها تحت مجهر فلوري. وجد الباحثون أنه عندما يتحد الحيوان المنوي مع البويضة، فإن الميتوكوندريا الفلورية تنغمس في البويضة مع بقية جسم الحيوان المنوي، حيث تظل مرئية. ولكن بعد ذلك تختفي الفلورة فجأة[43]. وقد كشفت الدراسات اللاحقة أن البويضة تمتلك آلية للتعرف على الميتوكوندريا الذكرية وتدميرها، على الرغم من أن سبب ذلك لايزال غير معروف بعد[44].

قد يكون للدراسات الأخرى التي استخدمت هذه التقنية لدراسة عملية التكاثر آثار مهمة جدا بالنسبة إلى الطب، بل وبالنسبة إلى المجتمع في المستقبل. فهذه الدراسات تحدت الفكرة المسلم بها منذ زمن طويل، وهي أن النساء يُولَدْنَ بعدد محدود من البويضات التي تُستنزَف طوال حياتهن وتستنفد في سن اليأس. بدلا من ذلك، يبدو الآن أنه من الممكن أن تحتفظ النساء بقدرة خفية على إنتاج بويضات خِصبَة حتى بعد سن الإنجاب الطبيعي. هذا الاقتراح - الذي تقدم به لأول مرة جوناثان تيلي Jonathan Tilly من مستشفى ماساتشوستس العام Jonathan Tilly of Massachusetts General Hospital في بوسطن في العام 2004 - يقوم على فكرة أن الخلايا الجذعية توجد في مبايض كل الثدييات سواء الفتية أو المسنة، مع إمكانية التطور إلى بويضات خصبة. في العام 2009 عزل جي وو Ji Wu وزملاؤه في جامعة جاو تونغ Jiao Tong University بشنغهاي مثل هذه الخلايا الجذعية المفترضة وزرعوها، وأصابوها بفيروس يعبر عن البروتين الفلوري الأخضر. وعندما حقن فريق وو الخلايا في مبيض إناث الفئران العقيمة، أنجبت الفئران ذرية فلورية خضراء، مما يشير إلى أن الخلايا الجذعية هي التي أدت إلى هذا النسل[45]. لاحقا، في

العام 2012، بين تيلي وزملاؤه وجود خلايا جذعية مماثلة في المبايض البشرية. وبعد دفع هذه الخلايا إلى التعبير عن البروتين الفلوري الأخضر المغروس فيها باستخدام فيروس، أظهروا أن هذه الخلايا الجذعية تمكنت من توليد بويضات فلورية خضراء في أنسجة المبيض البشري المزروعة في الفأر (انظر الشكل 1-3)[46].



الشكل (1-3): يحتوي المبيض على خلايا جذعية يمكنها إنتاج البويضات

لكن ليس الجميع مقتنعا بوجود خلايا جذعية يمكنها إنتاج بويضات في مبايض الفئران أو البشر. يعتقد بعض النقاد أن نتائج الدراسة الأولى تمخضت عن كون إجراءات تعقيم غير فعالة تماما، وعن نقل الفيروس بروتينه الفلوري الأخضر إلى بويضات سليمة لاتزال متبقية في مبيض المضيف[47]. ربما يكون حدث أمر مشابه أدى إلى هذا التوليد الظاهري للبويضات الفلورية الخضراء من الخلايا الجذعية للمبيض البشري. فقد فشلت على الأقل أربع مجموعات بحثية أخرى في إعادة إنتاج نتائج تيلي أو وو. إذ يقول كوي ليو Kui Liu، من جامعة غوتنبرغ University of Gothenburg في السويد «كررنا التجربة على الفور... ولم يتمكن مختبري من توليد مثل هذه الخلايا على الإطلاق»[48]. ولكن تحولت الناقدة البارزة السابقة لتيلي، إيفلين تيلفر Evelyn Telfer - التي تدرس عملية نضج البويضات egg maturation في جامعة إدنبرة Edinburgh University – إلى مدافع عن فكرة وجود خلايا جذعية في المبيض[49]. تقول تيلفر إنها أعجبت بالبيانات التي قدمها لها

تيلي، وبمدى «انفتاحه واجتهاده» عندما زارت مختبره[50]. هذا، وتعتقد تيفلر أن انقطاع الطمث menopause قد لا يكون بسبب نقص خلايا البويضات في حد ذاته، ولكنه يعكس استنفاد خلايا المبيض اللازمة لدعم البويضات ورعايتها.

هل يمكن تحفيز الخلايا الجذعية في مبايض النساء بعد انقطاع الطمث لإنتاج بويضات مخصبة؟ إذا كان هذا ممكنا، فإنه قد يساعد النساء اللاتي يتعرضن لانقطاع الطمث قبل الأوان، ومن ثم يفوتهن إنجاب الأطفال. والأمر الأكثر إثارة للجدل هو أنه يمكن أن يسمح للمرأة بالحمل بعد فترة طويلة من انقضاء سن الإنجاب الطبيعي. وبما أن انقطاع الطمث مرتبط ببعض المخاطر الصحية، مثل هشاشة العظام وأمراض القلب والسرطان، فإن إيجاد طرق للحفاظ على إنتاج البويضات والهرمونات التي تنتجها على نحو مصطنع يمكن أن يكون ذا فائدة عامة وكبيرة لصحة المرأة. يقول تيلي: «من الواضح جدا أن الحفاظ على عمل المبايض له فوائد صحية هائلة على الجسد الهرم للأنثى. في رأيي، لدينا هنا كأس مقدسة أكثر أهمية، ألا وهي آلية التقدم في السن نفسها. قد توفر لنا هذه الخلايا طريقة لمعالجة تلك المشكلة بالغة الأهمية»[51].

رسم صورة الدماغ

في حين أن الجمع بين العلامات الفلورية وتكنولوجيا التعديل الوراثي أدى إلى رؤى عميقة في عملية التكاثر، فإن أهم تطبيق لهذه التكنولوجيا هو في دراسات الدماغ. دماغ الإنسان هو أكثر الأشياء تعقيدا في الكون المعروف، حيث يحتوي على 100 مليار خلية عصبية nerve cells، أو عصبونات neurons، ترتبط فيما بينها بواسطة 100 تريليون وصلة[52]. قد يحتوي دماغ الفأر على عدد أقل من الخلايا بألف مرة، لكنه لايزال شديد التعقيد[53]. هناك أيضا عديد من أوجه التشابه الوظيفي بين دماغي الإنسان والفأر، حيث أظهرت دراسة حديثة أن هذين النوعين يستخدمان دماغيهما بطرق متشابهة على نحو ملحوظ وهما يبحثان عن طريقهما داخل المتاهة[54]. وتحديد كيفية ارتباط أنواع الخلايا المختلفة في دماغ الفأر بعضها ببعض، بالإضافة إلى دراسة خصائصها الكهربائية الفريدة - حيث يمكن اعتبار الدماغ كلوحة دارات كهربائية circuit board ضخمة - يمكن أن يؤدي إلى رؤى مهمة بشأن وظيفة الدماغ البشري.

لو كانت عناصر الحمض النووي التنظيمية الموجودة بجوار الجينات، التي لا تظهر آثارها إلا في أنواع معينة من العصبونات، مرتبطة بجينات «المخبر» الفلورية fluorescent ‘reporter’ genes، لكان في الإمكان استخدام هذه المركبات لإنشاء فئران معدلة وراثيا تعبر عن مثل هذه العلامات فقط في هذه الأنواع من الخلايا، مما يمنح العلماء موردا حيويا جديدا لدراسات الدماغ[55]. ويمكننا بفضل هذه التقنية التعرف إلى أنواع معينة من الخلايا وفقا لتألقها الفلوري. إحدى التقنيات المستخدمة، تقنية «قوس المخ» brainbow، التي طورها جيف ليختمان Jeff Lichtman وجوشوا ساينس Joshua Sanes من جامعة هارفارد. قال ليختمان: «بالطريقة نفسها التي تمزج بها شاشة التلفزيون اللون الأحمر والأخضر والأزرق لتوليد مجموعة واسعة من الألوان، فإن الجمع بين ثلاثة أو أكثر من البروتينات الفلورية في العصبونات يمكن أن يولد كثيرا من الدرجات اللونية المختلفة»[56]. فتقنية قوس المخ - التي تنشئ صورا تبدو ملائمة لكي توضع في متحف من متاحف الفن الحديث - تُمكننا من وسم عدة مئات من العصبونات دفعة واحدة، وبـ 90 لونا مميزا (انظر اللوحة 1).

تظهر مثل هذه الدراسات أن أنواعا معينة من العصبونات تقع في أجزاء محددة جدا من الدماغ، كما أنها تتيح لنا أيضا تصور البنية ثلاثية الأبعاد المعقدة لكل عصبون منها. يشبه الدماغ غابة كثيفة تنمو فيها الأشجار - العصبونات - بالقرب بعضها من بعض، وبعضها حول بعض، وبعضها فوق بعض، وتتشابك أغصانها وجذورها[57]. ووسم كل عصبون على حدة بعلامة فلورية لا يكشف فقط عن جسم الخلية - التي نشبهها بجذع الشجرة - ولكن أيضا جذورها وأغصانها، من بين العصبونات المجاورة. اكتسب باحثو الدماغ رؤى عميقة بشأن الروابط والتفاعلات الوظيفية بين أنواع الخلايا العصبية باستخدام علامات فلورية ملونة متباينة[58]. فاستخدام تقنية البروتينات الفلورية الخضراء لإنشاء تشريح دقيق مفصل للدماغ يعكس جانبا مما يمكن تحقيقه باستخدام الأجسام المضادة التي تتعرف على عصبونات مُعينة بالبروتينات التي تُنتِجُها، بيد أن تقنيات صبغ الأجسام المضادة لا يمكن تطبيقها إلا على الخلايا الميتة. في حين أن وسم الخلايا بالعلامات الفلورية مكَّن العلماء من وضع علامة على الخلايا الحية. في الدماغ، يمكن للعلماء إدخال أقطاب

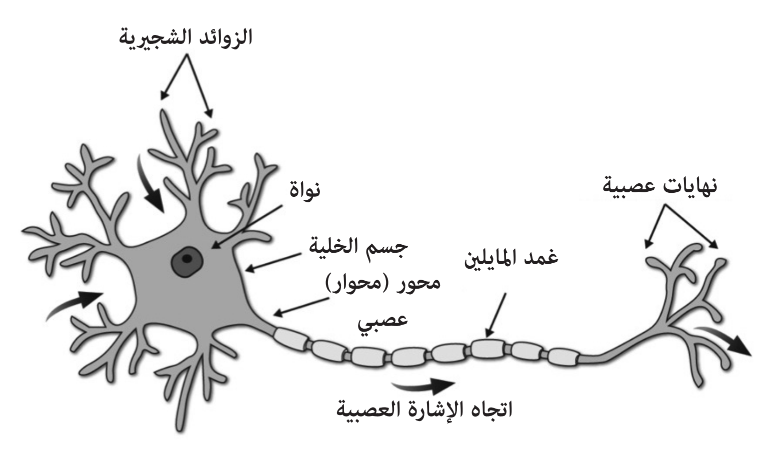
كهربائية دقيقة تقيس الخصائص الكهربائية للخلايا العصبية المتوهجة - بما في ذلك جذورها وفروعها التي تستقبل إشارات من الخلايا الأخرى، وتنقل استجاباتها في المقابل- مما يزودنا بأدلة على وظيفتها.

استُخدِمت هذه التقنية لدراسة العصبونات المشاركة في الشم والذوق. وفي العام 1991 توصل ريتشارد أكسل Richard Axel وليندا باك Linda Buck من جامعة كولومبيا إلى فهم جانب رئيس من الأساس الجزيئي لهذه الأحاسيس[59]. وكانا يحاولان فهم كيف أن 5 ملايين أو نحو ذلك من العصبونات الموجودة في جلد الجزء الداخلي من الأنف تنقل المعلومات الحسية إلى الدماغ. تمتلك كل من هذه العصبونات زوائد شبيهة بالشعر تكتشف الجزيئات المرتبطة بالروائح المختلفة وترسل رسالة إلى البصلة الشمية olfactory bulb في الدماغ. هذه البُنية، الموجودة في الجزء الأمامي من الدماغ، تعمل مثل غرفة المقاصة clearing house، فتنقل المعلومات عن الروائح التي يكتشفها أنفنا إلى كل من قشرة الدماغ العليا higher cortex التي تتعامل مع الفكر الواعي، والجهاز الحوفي limbic system الذي يتعامل مع العواطف[60].

قبل اكتشاف أكسل وباك، كانت هوية «البروتينات المُستقبِلة» receptor proteins الموجودة على الأغشية السطحية للخلايا العصبية في الجزء الداخل من الأنف غير واضحة. لتحديد هذه الجينات قررت باك وأكسل البحث عن الجينات التي عُبِّر عنها فقط في هذه العصبونات، على أساس أن بعضها سوف يرمز إلى مستقبلات الشم. في البداية، أثبت هذا البحث عدم جدواه، بسبب مشكلة اعترف بها أكسل لاحقا حين قال: «هناك عدد كبير من مستقبلات الرائحة، وكل منها يُعبَّر عنه بمستوى منخفض جدا»[61]. ولكن، خطرت لباك فكرة وهي أن مستقبلات الشم قد تكون لها خصائص مشابهة لبروتين مشارك في عملية حسية أخرى. يُعبَّر عن هذا البروتين – ويُدعى الرودوبسين rhodopsin - في الخلايا العصوية rod cells للعين ويسمح لنا بالرؤية. وبالتأكيد، فإن البحث عن الجينات المتعلقة بالرودوبسين كشف عن عائلة ضخمة من الجينات المختلفة، كل منها يُعبَّر عنه في عصبون معين في الجزء الداخلي من الأنف. الواقع أن هناك نحو ألف جين مختلف لمُستقبِلات الرائحة، وهذا لايزال يثير علامات استفهام بشأن كيف يسمح لنا هذا العدد باكتشاف وتذكر

10 آلاف رائحة مختلفة يمكن للشخص العادي أن يشمها. شبهت باك العملية بتشكيل الكلمات باستخدام أحرف مختلفة؛ حيث تقول: «مثلما تضع مجموعات مختلفة من الحروف الأبجدية معا لتشكيل الكلمات، فإنك تضع مجموعات مختلفة من المُستقبِلات معا للحصول على روائح مختلفة»[62]. وعلى هذا الاكتشاف، مُنِح أكسل وباك جائزة نوبل للعام 2004[63].

«مُستَقبِلات الروائح» odorant receptors تكتشف الروائح في الأنف، ولكن كيف تنتقل هذه المعلومات الحسية إلى المخ؟ هنا أثبتت تقنية البروتينات الفلورية الخضراء أنها مفيدة على نحو خاص. فنجد أن بيتر مومبارتس Peter Mombaerts، أحد أعضاء مختبر أكسل الذي أسس لاحقا مجموعته الخاصة في جامعة روكفلر Rockefeller University بنيويورك، وضع علامة على أحد جينات مُستقبِلات الرائحة باستخدام تقنية البروتينات الفلورية الخضراء[64]. ثم أنشأ فأرا مُعدل الجين يُعبر عن المُستقبِل المُعدل. وبدراسة نمط التألق في دماغ الفأر، توصل إلى اكتشاف مفاجئ بشأن العصبونات التي تكتشف الروائح. تحتوي العصبونات على مدخلات inputs متعددة تتمثل في الزوائد الشجيرية dendrites، ومخرج واحد output يتمثل في المحور (المحوار) العصبي axon (انظر الشكل 2-3).



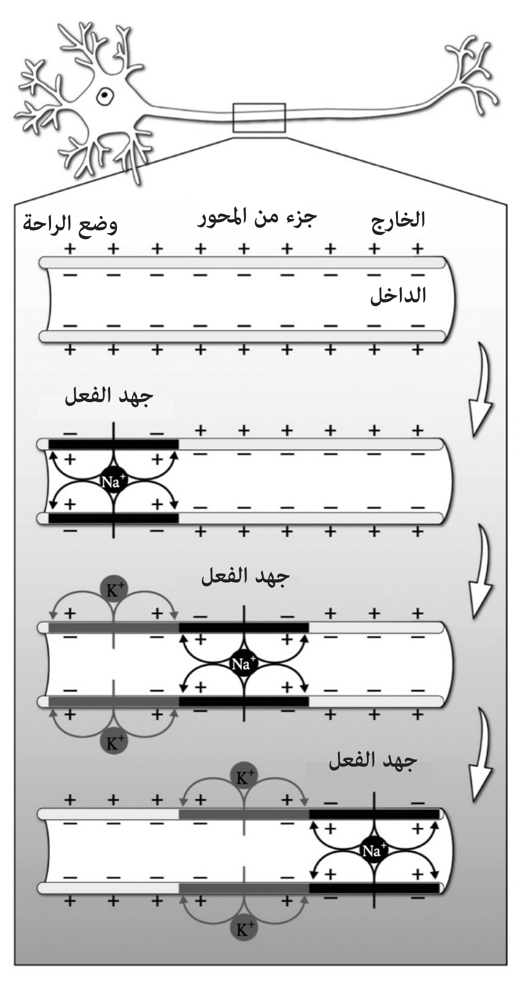
الشكل (2-3): الخلية العصبية

يمكن أن يكون المحور أقصر من ملليمتر أو أطول من متر في حالة عصبونات النخاع الشوكي[65]. سمحت العلامات الفلورية الخضراء بتتبع محور عصبون حساس للرائحة في أثناء مروره من الجزء الداخلي للأنف إلى الدماغ. ولكن في حين أن الخلايا الموسومة التي تعبر عن مُستقبِلات رائحة معينة كانت متناثرة عبر سطح الجزء الداخلي للأنف، فإنها في الدماغ تقاربت جميعا بعضها مع بعض في مكان محدد على البصلة الشمية[66]. وهذا مسار مدهش - كأن شخصا ضريرا يتنقل على طول ملعب كرة قدم عبر حشد من آلاف الأشخاص متحسسا طريقه باللمس وحده. وقد أظهرت الدراسات اللاحقة أن مُستقبِلات الرائحة المحددة على محور في طور النمو تتفاعل مع البروتينات الأخرى لتوجيه المحور في الاتجاه الصحيح[67].

أفكار مُستحثَّة بالضوء

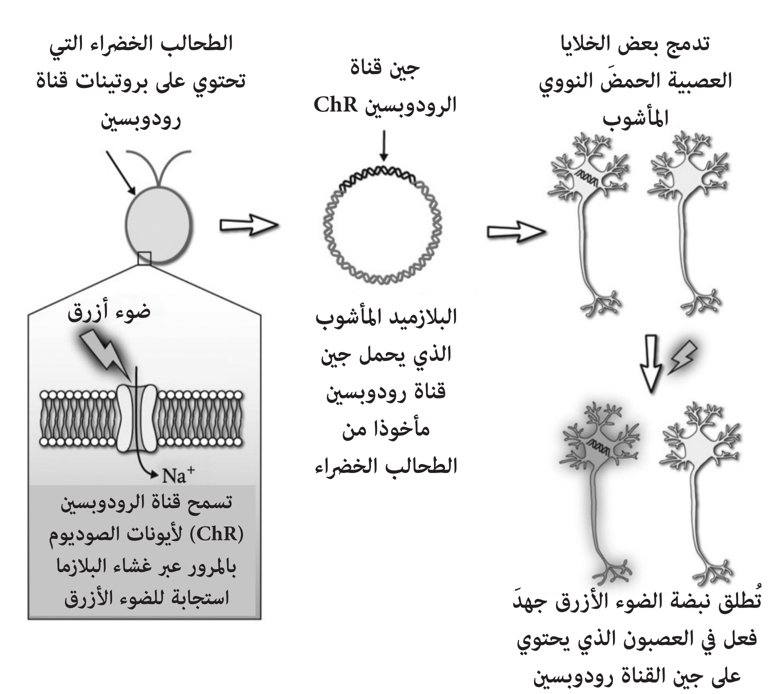
إن وضع العلامات الفلورية على الخلايا في الدماغ لقياس كل من خصائصها الكهربائية والعلاقات التشريحية هو إحدى الطرق التي سُخِّر الضوء من خلالها لخدمة الأبحاث الطبية الحيوية. ثمة تقنية أكثر تميزا تستخدم الضوءَ لتنشيط الخلايا في الدماغ الحي. هذه التقنية الجديدة، التي تُعرف باسم البصريات الوراثية optogenetics، تستخدم مفاتيح مشفرة وراثيا تسمح بتشغيل العصبونات أو إيقاف تشغيلها بدفقات من ضوء الليزر. لفهم تقنية البصريات الوراثية نحتاج إلى الرجوع إلى الخلف قليلا، والنظر في كيفية عمل الدماغ والجهاز العصبي. عند أبسط المستويات يشبه هذا النظام دارة كهربائية شديدة التعقيد[68]. لكل عصبون مضخة مختلفة وبروتينات مسام في زوائده الشجيرية التي تتحكم في التركيب الأيوني للخلية. عادة ما تكون للخلايا العصبية غير المحفزة شحنة كهربائية سالبة. لكن المواد الكيميائية في الدماغ - المعروفة بالنواقل العصبية - تعدل شحنة العصبونات من خلال تأثيرها في المضخات والمسام المختلفة في الزوائد الشجيرية. يؤدي تنشيط النواقل العصبية إلى تدفق الأيونات الموجبة إلى الخلية والأيونات السالبة إلى الخارج. عند نقطة معينة، يؤدي هذا إلى حدوث تغيير هائل يسمى جهد الفعل action potential، وهو تدفق سريع لأيونات الصوديوم موجبة الشحنة إلى الخلايا العصبية (الشكل 3-3)[69]. هذا يؤدي إلى سلسلة تفاعلات تنتقل عبر المحور وصولا إلى النهاية

العصبية terminus، حيث تحفز إطلاق مزيد من النواقل العصبية التي تسبب تغيرات موجبة أو سالبة في العصبونات المجاورة. وعلى النقيض من ذلك، فإن النواقل العصبية المُثبطة ترفع من مقدار الشحنة السالبة للعصبون إلى ما هو أعلى من الطبيعي، مما يجعل من الصعب إثارة جهد فعل(70).



الشكل (3-3): انتشار جهد الفعل

تستخدم تقنيةُ البصريات الوراثية الضوءَ للتلاعب بالشحنة الموجبة أو السالبة للعصبونات المهندَسَة وراثيا للاستجابة بهذه الطريقة (انظر الشكل 4-3). كان أساس هذه التقنية هو اكتشاف أن أنواعا معينة من البكتيريا والطحالب لها مسام بروتينية على أغشية سطحها تسمح للأيونات بالدخول إلى هذه الكائنات الدقيقة استجابة للضوء[71]. هذه البروتينات المسامية، والمعروفة بالأوبسينات opsins، وهي من المركبات الشبيهة بالرودوبسين، والتي، كما أشرنا، تسمح للخلايا العصوية في أعيننا بالإحساس بالضوء. في الكائنات الحية الدقيقة تؤدي الأوبسينات مجموعة متنوعة من الأدوار المختلفة. فتوفر الطاقة للحركة وبذا يمكنها توجيه ميكروب مائي نحو ضوء الشمس من أجل توليد الطاقة من خلال عملية البناء الضوئي، أو لمساعدته في العثور على الظل للهرب من الآثار الضارة للأشعة فوق البنفسجية، وذلك في بيئات تتراوح من البحار الاستوائية إلى المناطق القطبية[72].



الشكل (4-3): استخدام تقنية البصريات الوراثية الضوء لتحفيز العصبونات

كان يُنظَر إلى الأوبسينات على نحو أساسي على أنها من غرائب الطبيعة، لكن القليل من العلماء بدأوا يدركون أن مثل هذه البروتينات قد تساعد على تنشيط العصبونات في الدماغ. الواقع أنه في وقت مبكر من العام 1979 تكهن فرانسيس كريك أن «هذا قد يبدو بعيد المنال إلى حد ما، ولكن من المتصور أن علماء البيولوجيا الجزيئية يمكنهم تصميم نوع معين من الخلايا ليكون حساسا للضوء»[73]. ولم يقدم كريك إستراتيجية جزيئية محددة لمثل هذا النهج؛ ولكن، في مطلع القرن الحادي والعشرين، قرر عدد قليل من العلماء اختبار ما إذا كانت الأوبسينات تقدم حلا. كان الأول هو جيرو ميزينبوك Gero Miesenböck، الذي كان يعمل في مركز ميموريال سلون كيترينغ التذكاري للسرطان Memorial Sloan Kettering Cancer Center بنيويورك. في العام 2002 صمم ميزينبوك عصبونات في دماغ ذبابة الفاكهة للتعبير عن أوبسينات ميكروبية وأظهر أنها قادرة الآن على الاستجابة للضوء[74]. حينها، قلة من الناس فقط كانوا يعتقدون أن هذه الطريقة ستنجح على الإطلاق في الثدييات، ولكن، من دون أدنى تردد، قرر كارل ديسروث Karl Deisseroth من جامعة ستانفورد معرفة ما إذا كان بإمكانه تطوير هذه التكنولوجيا عند القوارض.

ولما كان ديسروث طبيبا نفسيا ممارسا وعالم أعصاب، فقد كان منشغلا بالقدرة المحدودة للطب النفسي على علاج الاضطرابات المستعصية – مثل الاكتئاب الشديد severe depression والفصام schizophrenia والتوحد autism - وذلك بسبب عدم فهم كيفية عمل الدماغ. قال: «يمكن لطبيب القلب أن يشرح للمريض عن عضلة القلب التالفة، أما بالنسبة إلى الاكتئاب فإنه لا يمكنك أن تقول ما هو حقا. يمكن وصف أدوية من أنواع مختلفة، ووضع أقطاب كهربائية، وتحفيز أجزاء مختلفة من الدماغ، ورؤية تغير السلوك - ولكن ليس لدينا فهم على مستوى الأنسجة. تلك المشكلة أطَّرت كل شيء. كيف نطور الأدوات للحفاظ على سلامة الأنسجة لكي تسمح لنا بأن نرى ما الذي يحدث ونتحكم فيه؟»[75]. قرر ديسروث أن استخدام التكنولوجيا المُعدلة وراثيا للتعبير عن الأوبسين في القوارض يمكن أن يوفر طريقة ثورية لاستكشاف الدور الوظيفي للعصبونات المتباينة في دماغ الثدييات.

كان السؤال الأول الرئيس هو ما إذا كانت البروتينات الميكروبية ستعمل على نحو جيد في الخلايا العصبية للقوارض كما تفعل في ذبابة الفاكهة. لاختبار هذا

الأمر، جرب فريق بحث ديسروث - في ذلك الوقت لم يكن معه سوى الطالبين في الدراسات العليا: فينغ تشانغ Feng Zhang وإد بويدين Ed Boyden – التعبير عن أوبسين الميكروبي في عصبونات الفئران في مزرعة مختبرية باستخدام ناقل فيروسي. عندما سلطوا الضوء على الخلايا، أدى هذا إلى إطلاق جهد فعل[76]؛ لذا، هل كان بالإمكان الحصول على تأثير مماثل في دماغ القوارض الحية؟ الواقع أنه استغرق ديسروث وفريقه عدة سنوات لتحقيق هذا الهدف لأن الأمر لم يكن يتطلب فقط استخدام الأساليب المعدلة وراثيا لتعديل أنواع معينة من الخلايا في دماغ القوارض لتصبح مستجيبة للضوء، بل كان يتطلب أيضا إيجاد طرق لإيصال الضوء إلى أعماق الدماغ. حُقِّق هذا الهدف الأخير باستخدام سلك ألياف ضوئية فائق الرقة متصل بمصدر ضوء ليزر، وزُرِع جراحيا في الدماغ. أدى استخدام مزيج من هذه الأساليب إلى تمكين فريق ديسروث من تقديم إثبات مثير للاهتمام بشأن قوة تقنيات البصريات الوراثية. فبتحفيز الخلايا العصبية في القشرة الحركية motor cortex - وهي منطقة الدماغ التي تتحكم في الحركة - أظهروا أنه يمكن استخدام الضوء لجعل الفأر يركض في دوائر، مثل لعبة يُتَحكَّم فيها من بعد. يقول تشانغ: «هذه حقا اللحظة التي عرفنا فيها أنه يمكن لهذه التقنيات أن تحفز سلوكا واضحا جدا»[77]. ولكن الاقتناع التام لمجتمع علم الأعصاب بتقنية البصريات الوراثية كأداة لدراسة الآليات الرئيسة لوظيفة الدماغ والخلل الوظيفي جاء من خلال سلسلة من الدراسات المنشورة في العام 2009.

أولا، نشرت فيفيانا غرادينارو Viviana Gradinaru - وهي أيضا من طلاب الدراسات العليا الذين يشرف ديسروث عليهم - دراسة معه في مجلة ساينس Science تصف استخدام تقنية البصريات الوراثية لتحديد الروابط العصبية الدقيقة في مرض باركنسون[78]. بعد ذلك بوقت قصير نُشرت دراسة أخرى - كان تشانغ وديسروث من بين مؤلفيها، ونُشرت في المجلة نفسها - فحصت الأساس الخلوي للمتعة pleasure والمكافأة reward. ترتبط هذه المشاعر على نحو خاص بالناقل العصبي الدوبامين dopamine. من خلال تنشيط الخلايا العصبية المنتجة للدوبامين بالضوء، يمكن للباحثين أن يحفزوا سلوكا مُعززا في غياب أي إشارة أو مكافأة أخرى[79]. قدمت هذه الدراسة معلومات مهمة عن النبضات العصبية nerve impulses التي قد تشكل

أساس الإدمان أو بعض الحالات مثل الاكتئاب، التي يعجز فيها الشخص عن أن يكون سعيدا أو متحمسا للأحداث التي تدور حوله. بالإضافة إلى ذلك، استخدمت دراستان أخريان نُشرتا في مجلة نيتشر - من قبل ديسروث وزملائه - تكنولوجيا البصريات الوراثية لتحديد العصبونات التي تنظم أنشطة الدماغ، والتي كانت معروفة بأنها شاذة (غير طبيعية) في حالات الانفصام والتوحد. ظهرت هذه الدراسات في تتابع سريع، ونجحت في إقناع علماء الأعصاب بالإمكانات الثورية لهذه التكنولوجيا. يقول ديسروث: «كانت تمثل كل ما يحتاجه الناس. وقد تبناها العالم»[80].

منذ نشر هذه الدراسات، أصبحت تكنولوجيا البصريات الوراثية أداة حيوية في ترسانة علماء الأعصاب[81]، وتُستخدم هذه التكنولوجيا الآن من قبل آلاف المختبرات حول العالم للتوصل إلى فهم أفضل للتوصيلات المعقدة في دماغ الثدييات، ولأسس الاضطرابات العقلية بما في ذلك الإدمان والاكتئاب وداء باركنسون والتوحد والألم والسكتة الدماغية. وفقا لروبرت مالينكا Robert Malenka من جامعة ستانفورد، فإن هذه التكنولوجيا «سمحت لعلماء الأعصاب بالتلاعب في النشاط العصبي بمنهجية صارمة ومعقدة وبطريقة لم يكن بالإمكان تصورها قبل 15 إلى 20 عاما»[82]. وتستمر تقنية البصريات الوراثية في التطور.

أحد التطورات المهمة هو تحديد أنواع معينة من الأوبسينات ذات التأثيرات المختلفة في العصبونات، والتي يُعبَّر عنها استجابة لأطوال موجية مختلفة من الضوء؛ لذا فإن الأوبسين الذي استخدمه ديسروث وفريقه في دراساتهم الرائدة يسبب تدفقَ أيونات موجبة الشحنة إلى الخلية استجابة للضوء الأزرق، فتنشطها. ثمة نوع آخر من الأوبسينات يسمح بتدفق الأيونات سالبة الشحنة استجابة للضوء الأصفر، وهذا يثبط قدرة الخلايا العصبية على إطلاق الإشارة العصبية[83]. وبفضل هذا صار من الممكن تنشيط العصبونات أو تثبيطها فقط بتسليط ضوء بلون مختلف على جزء معين من الدماغ. وفي الوقت نفسه، فإن البحث عن الأوبسينات الأخرى الموجودة طبيعيا قد حدد الأشكال التي تعمل بسرعات مختلفة. والعلماء الذين ينتجون هذه الأشكال المختلفة من الاستجابة في دماغ الفأر يمكنهم الآن أن يتحكموا تحكما دقيقا في توقيت ومدة النبضات العصبية، والتلاعب في نشاط الدماغ بالسرعة نفسها التي تتواصل بها هذه الخلايا عادة بعضها مع بعض[84].

استخدم يانغ دان Yang Dan وزملاؤه في جامعة كاليفورنيا، بيركلي، تكنولوجيا البصريات الوراثية لفحص أجزاء الدماغ التي تتحكم في النوم[85]. وباستخدام الضوء لتحفيز العصبونات في منطقة من الدماغ تسمى النخاع medulla، أظهر فريق دان أن بإمكانهم تحفيز مرحلة حركة العين السريعة في أثناء النوم rapid eye movement (اختصارا: REM) عند الفئران في غضون ثوان. يرتبط هذا النوع من النوم بالحلم وينطوي على تنشيط قشرة الدماغ والشلل التام للعضلات الهيكلية (المُخطَّطة) skeletal muscles، وذلك على الأرجح حتى لا نتصرف وفقا للأحلام التي تومض في أذهاننا ونحن نيام. يقول دان: «اعتاد الناس على اعتقاد أن هذه المنطقة من النخاع كانت ذات صلة فقط بشلل العضلات الهيكلية في أثناء نوم حركة العين السريعة. ما أظهرناه هو أن هذه العصبونات لها دور في جميع جوانب مرحلة نوم حركة العين السريعة، بما في ذلك الشلل العضلي والتنشيط القشري النموذجي الذي يجعل الدماغ يبدو أكثر يقظة مقارنة بمراحل النوم الأخرى»[86]، إذ يعتقد دان أنه على الرغم من أن المناطق الأخرى من الدماغ تؤدي دورا في دورة النوم والاستيقاظ، فإنه «بسبب الحث القوي لمرحلة نوم حركة العين السريعة... قد تكون هذه عقدة node حاسمة في شبكة صغيرة نسبيا تتخذ قرارا بشأن ما إذا كنت ستدخل إلى مرحلة نوم الأحلام أم لا»[87]. نظرا إلى أن عديدا من الاضطرابات النفسية مرتبطة بخلل في مرحلة نوم حركة العين السريعة، يأمل الباحثون أن توفر مثل هذه الدراسات رؤى ثاقبة بشأن أساس هذه الاضطرابات، وربما يكون لها دور في تطوير العلاجات المستقبلية للأرق.

صنع ذكرى

استُخدِمت تقنية البصريات الوراثية أيضا لاستكشاف كيفية تشفير الذكريات في الدماغ. كانت الذاكرة موضوع اهتمام علمي منذ أن كتب أرسطو عن الذاكرة والذكريات On Memory and Reminiscence في العام 350 قبل الميلاد[88]. فقد شبَّه الذكريات بالانطباعات المنقوشة في لوح شمعي، وهي عبارة عن وسيلة كتابة كانت مستخدمة في ذلك الوقت[89]. في القرن الثامن عشر اقترح الفيلسوف الإنجليزي ديفيد هارتلي David Hartley ولأول مرة أن الذكريات

يجري ترميزها في نشاط الدماغ. ولكن كان علينا الانتظار حتى العام 1904، حتى يربط البيولوجي الألماني ريتشارد سيمون Richard Semon بين الذكريات والتغيرات التي تحدث في مجموعات معينة من العصبونات الدماغية والتي أطلق عليها اسم «إنغرام» engram[90]. وفي أواخر ستينيات القرن العشرين قدم تيم بليس Tim Bliss وتيري لومو Terje Lømo من جامعة أوسلو University of Oslo رؤية مهمة عن الأساس الجسدي المحتمل للذاكرة. إذ اكتشفا أن التحفيز الكهربائي المتكرر لعصبون في منطقة من الدماغ تسمى الحُصين hippocampus عزز قدرة الخلية على التواصل مع الخلايا العصبية المجاورة[91]. هذا الاتصال بين العصبونات يحدث عبر فجوات صغيرة تسمى نقاط المُشتبَكات العصبية synapses، وأدرك بليس ولومو أن مثل هذا التعزيز لارتباطات المشتبكات العصبية - التي أطلقا عليها مصطلح التأييد طويل الأمد long-term potentiation (اختصارا: LTP) - يمكن أن يشكل الأساس الجسدي للذاكرة. وأظهرت الدراسات اللاحقة أن نقاط المشتبكات العصبية تتعزز عندما تركض القوارض في حيز مغلق، وأن إبطال التأييد طويل الأمد بالأدوية، أو تعطيل الجينات التي تنظم التأييد طويل الأمد، يمكن أن يضعف ذاكرة الفئران[92]. أظهرت دراسات أخرى أن عملية أخرى تسمى التثبيط طويل الأمد long-term depression (اختصارا: LTD) لها تأثير معاكس تماما.

ولكن، على الرغم من هذه الأدلة غير المباشرة التي تدعم الارتباط بين التأييد طويل الأمد والتثبيط طويل الأمد والذاكرة، فإن الدليل المباشر لمثل هذا الارتباط ظل بعيد المنال، وقد علق روبرت مالينكا أخيرا قائلا إن «إثبات السببية causality - بأن التأييد طويل الأمد يُستخدم بالفعل لترميز الذاكرة وذلك بطريقة تجعل منه سببا مؤكدا لتلك العملية - كان صعبا جدا إن لم يكن مستحيلا»[93]. لكن تقنية البصريات الوراثية قدمت الآن ما يبدو أنه مثل هذه الأدلة المطلوبة، وذلك في دراسة أُجريت بقيادة روبرتو مالينو Roberto Malinow من جامعة كاليفورنيا، سان دييغو. إذ ابتكر هو وزملاؤه فيروسا يعبر عن الأوبسين الميكروبي وحقنوه في عصبونات معينة في دماغ فأر. في دراسات «التكييف» الكلاسيكي classical conditioning لتكوين الذاكرة، يمكن تدريب الفئران على الخوف من صوت معين من خلال تعريضها

لصدمة كهربائية بعد سماعها ذلك الصوت. بعد هذا التكييف فإن الصوت وحده سيجعل الفئران تتجمد خوفا[94].

وباستخدام الضوء لتحفيز العصبونات - التي تربط منطقة دماغية تشارك في معالجة الصوت بأخرى تتعامل مع الخوف - ثم صدم الفئران بصدمة كهربائية، ابتكر فريق مالينو النوع نفسه من الذاكرة المخيفة من دون أن تسمع الفئران أي صوت على الإطلاق. أظهر هذا - وفقا لمالينو – أنه «يمكننا صنع ذاكرة لشيء لم يختبره الحيوان من قبل»[95]. وأظهر فحص نقاط المشتبكات العصبية في العصبونات المعنية أن الفئران خضعت لتغيرات جزيئية تُعتبر سمة مميزة للتأييد طويل الأمد. إضافة إلى ذلك، عند استخدام الضوء للحث على التثبيط طويل الأمد، لم تعد الفئران تجثم مرتعدة خوفا بعد استثارة محفز الصوت المحاكي في أدمغتها. كما كان الاستخدام اللاحق للضوء للحث على التأييد طويل الأمد كافيا لإعادة زرع الخوف. يقول مالينو: «كنا نلعب بالذاكرة كما لو كانت لعبة يويو yo-yo»[96]. أما الحاصل على جائزة نوبل إريك كانديل Eric Kandel – الذي مارس دورا رياديا في دراسة الأساس الخلوي للذاكرة - فيعتقد أن النتائج تقدم «أدلة مباشرة أفضل من الأدلة غير المباشرة السابقة على أن التأييد طويل الأمد له دور في تخزين الذاكرة ويمكن محوها بواسطة التثبيط طويل الأمد. هذا هو أفضل دليل متاح حتى الآن قطعا»[97].

استخدم سوسومو تونيغاوا Susumu Tonegawa من معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا تقنية البصريات الوراثية أيضا لاستكشاف الآليات الخلوية لتكوين الذاكرة. وأظهرت دراساته أن الذاكرة تُخزَّن - ليس في العصبونات الفردية - ولكن في دارات الخلايا المتعددة التي أطلق عليها مصطلح «إنغرامات»، وفقا للمصطلح الذي اقترحه ريتشارد سيمون لأول مرة في العام 1904[98]. أظهر فريق تونيغاوا أن دارات الذاكرة هذه موجودة في الحُصين، وهي تُظهر التعزيز المشبكي synaptic strengthening المرتبط بالتأييد طويل الأمد. وتمكنوا من حصر مثل هذا التعزيز باستخدام الأدوية التي تمنع التعبير الجيني، مما يشير إلى أن الخلايا العصبية في هذه الدارات يجب أن تنتج بروتينات جديدة لتقوية الذاكرة. الأهم من ذلك أن أحدث دراسات تونيغاوا تتناول مشكلة قد تكون أساسية لفهم فقدان الذاكرة عند البشر،

والتي يمكن أن تحدث بسبب الارتجاج أو الإجهاد أو أمراض مثل مرض ألزهايمر. تكمن المشكلة فيما إذا كان فقدان الذاكرة amnesia في مثل هذه الظروف ناتجا عن عدم القدرة على تخزين الذكريات، أو بسبب حصر الوصول إلى الذاكرة، مما يحول دون استرجاعها. وفقا لتونيغاوا فإن «أغلبية الباحثين فضلوا نظرية التخزين storage theory، لكن... ربما تكون هذه النظرية خاطئة»[99]. يستند استنتاجه إلى حقيقة أنه على الرغم من أن تثبيط التعبير الجيني في العصبونات المشاركة في الذاكرة جعل الفئران تنسى المُحفزات المُكتَسبة learned stimulus، فإنه كان من الممكن إعادة تنشيط هذه الذاكرة باستخدام تقنيات البصريات الوراثية. وفي اعتقاد تونيغاوا، أن هذا يشير إلى أن «الذكريات السابقة قد لا تُمحى، ولكن يمكن ببساطة أن تضيع ولا يمكن الوصول إليها فلا نتذكرها»[100]. من الواضح أنه إذا تعرض الدماغ لأضرار بالغة، فإن عملية تخزين الذاكرة نفسها قد تُصاب أيضا بالخلل، ولكن العثور على مثل هذه النتائج في نموذج حيواني يقدم احتمالا مثيرا بأنه قد يكون من الممكن إنقاذ الذكريات «الضائعة» لدى المرضى الذين يعانون فقدان الذاكرة من خلال استهداف عملية الاسترجاع.

من أبرز النتائج التي توصل إليها تونيغاوا اكتشاف أن تقنية البصريات الوراثية يمكن أن تنشط الذكريات «السعيدة» لعلاج حالة الاكتئاب[101]. انبثقت هذه الدراسة من اكتشاف العصبونات التي تنشط عندما تتمتع ذكور الفئران بتجربة مجزية – مثل قضاء الوقت مع أنثى فأر. من ثم سبَّب الباحثون حالة اكتئاب بتقييد حركات ذكور الفئران، مما أدى إلى فقدان اهتمامهم بالملذات مثل المحاليل السكرية. على رغم ذلك، أدى التنشيط الخفيف للخلايا العصبية المرتبطة بأنشطة الشعور بالسعادة إلى إبطال حالة الاكتئاب في غضون دقائق. وفي حين أن هذا التأثير لم يدم طويلا، فإن تسليط ومضات الضوء على العصبونات مرتين يوميا لمدة ستة أيام متتالية كان له تأثير استمر حتى بعد غياب المحفز الضوئي. يقول تونيغاوا «لقد تمكنا من علاج الاكتئاب عند الحيوانات»[102]. ومن النتائج المهمة للدراسة أن الإستراتيجية البديلة التي تنطوي على السماح للذكور بالاحتكاك مع الإناث لمدة خمسة أيام لم تعالج حالة الاكتئاب لديهم». يقول أميت إتكين Amit Etkin، عالم الأعصاب بجامعة ستانفورد، «أعتقد أن هذا أحد أكثر الجوانب إثارة للاهتمام في

الدراسة. هناك شيء خاص بشأن ترميز ذاكرة إيجابية يختلف عن مجرد الحصول على المكافأة»[103].

ولكن ليست دراسات وظائف الدماغ المجال الوحيد الذي تتجلى فيه إمكانات تقنية البصريات الوراثية. فوفقا لـكارل ديسروث «إذا كان عليك اختيار النسيج المنطقي التالي للعمل عليه بتقنيات علم البصريات الوراثي، فإن القلب سيكون اختيارا رائعا»[104]. هذا لأن خلايا القلب أيضا تُنشَّط بالنبضات الكهربائية. وبالفعل عدَّل فيليب ساسي Philipp Sasse وزملاؤه من جامعة بون University of Bonn الخلايا الجذعية الجنينية للفأر لجعلها تستجيب للضوء، ثم استحثوها لكي تتحول إلى خلايا قلب[105]. وتسليط الضوء على رقعة من الخلايا في طبق المزرعة المخبرية جعل الخلايا تنبض بانسجام. في المقابل، عندما سلط الباحثون الضوء على الخلايا النابضة بالفعل، صارت ضربات تلك الخلايا غير متزامنة مع الخلايا الأخرى، فيما يسميه ساسي «نوبة قلبية مفاجئة cardiac arrest في «طبق اختبار بتري» petri dish[601]. وباستخدام الخلايا الجذعية المعدلة لصنع فئران معدلة وراثيا، أظهر ساسي وفريقه أن تسليط الضوء على قلوب هذه الفئران في أماكن مختلفة جعل نبضاتها تصاب أيضا بخلل مماثل لحالات عدم انتظام ضربات القلب التي يمكن أن تؤدي إلى نوبات قلبية قاتلة عند البشر[107].

هذه الدراسات هي مجرد بداية التوسع في تطبيق تقنيات علم البصريات الوراثي. هناك الآن توجه لتحفيز العضلات الهيكلية بالضوء، نظرا إلى أنها تُنشَّط طبيعيا بالنبضات العصبية، على أمل أن يُستخدم ذلك لدراسة أشكال معينة من الشلل وتحديد طرق لعلاجها في نهاية المطاف. يمكن تطبيق هذه التقنية على خلايا قابلة للاستثارة أخرى، مثل خلايا الجهاز المناعي وخلايا البنكرياس التي تفرز الإنسولين، لفهم خصائصها فهما أفضل، بالإضافة إلى حالات مثل اضطرابات المناعة الذاتية وداء السكري[108].

كما جرى الآن توسيع تقنية البصريات الوراثية إلى ما هو أبعد من مجرد النبضات الكهربائية، فبعض المركبات الكيميائية في الدماغ لا تحفز المضخات أو القنوات، ولكنها بدلا من ذلك تنشط المُستقبِلات على سطح الخلية والتي تنظم الإنزيمات المهمة. من خلال دمج هذه المستقبلات جينيا مع الأوبسينات، فقد صار

من الممكن تنشيط هذه الإنزيمات، ومن ثم العمليات الخلوية التي تنظمها[109]. وفي الوقت نفسه، كانت هناك تطورات جديدة مهمة في تقنيات الألياف الضوئية التي توصل الضوء إلى أعمق مناطق الدماغ وأجزاء أخرى من الجسم. يعمل إد بويدين على مصفوفات «متعددة الموجات» multiwave arrays تطلق الضوء من عدة نقاط، مما يسمح باستهداف مناطق أكبر من الدماغ[110]. بل أكثر من ذلك، فبفضل استخدام أنواع مختلفة من الأوبسينات التي تستجيب للأشعة تحت الحمراء، التي تتمتع بموجة طويلة ويمكنها النفاذ إلى أعماق الأنسجة الحية، صار من الممكن الآن التحكم في نشاط الدماغ في فأر معدل وراثيا من جهاز موجود خارج جمجمته، ومن دون الحاجة إلى ألياف بصرية مزروعة بداخله[111].

هذا، ويعمل عدد من العلماء على التخلص من الحاجة إلى التحفيز الخارجي بالضوء، وذلك من خلال إنشاء أنواع من الأوبسينات التي توفر إضاءتها الخاصة. لذلك، عمد جاك تونغ Jack Tung وروبرت غروس Robert Gross - وزملاؤهما في جامعة إيموري Emory University بجورجيا وجامعة جورجيا تيك – إلى أخذ الإنزيم لوسيفيريز luciferase الذي ينتج منتجا يصدر إضاءة حيوية عند تعرضه للوسيفيرين - وهي المادة الكيميائية التي عزلها أوسامو شيمومورا لأول مرة في العام 1956 – ودمجه في أوبسين مُثبط[112]. ثم عبَّروا عن هذا المركب الجيني في دماغ جرذ، وأظهروا أنه عند حقن اللوسيفيرين في الدماغ، أدى ذلك إلى تعطيل قدرة الدماغ على الاستجابة لعقار الأمفيتامين amphetamine. يستخدم الباحثون الآن هذه المنهجية لدراسة طرق لتثبيط النوبات التشنجية seizures - وهي سمة مميزة للصرع - في القوارض. يقول تونغ «نعتقد أن هذه الطريقة قد تكون مفيدة على نحو خاص لنمذجة علاجات للنوبات التشنجية العامة والنوبات التي تشمل مناطق متعددة من الدماغ. نحن نعمل أيضا على جعل الأوبسينات المتلألئة بيولوجيا luminopsins مستجيبة لنشاط النوبات التشنجية: أي إضاءة الضوء عند الحاجة إليه فقط»[113].

أظهر بحث آخر أننا في النهاية قد نستغني عن الضوء نفسه كمحفز لتنظيم العصبونات. إذ طور سريكانث تشالاساني Sreekanth Chalasani وزملاؤه في معهد سالك Salk Institute في كاليفورنيا تقنية أطلقوا عليها اسم «الوراثة الصوتية»

sonogenetics التي تستخدم الموجات فوق الصوتية للتحكم في سلوك الخلايا العصبية[114]. يجب الاعتراف بأن هذه التجربة أجريت على الديدان الخيطية وليس الثدييات. وقد حدد تشالاساني وزملاؤه فتحة بروتين مسامية على سطح الخلية تُسمى قناة الكاتيون C4 المحتملة للمستقبلات العابرة transient receptor potential cation channel C4، (اختصارا: TRPC4)، وهي حساسة على نحو طبيعي للموجات الصوتية. وبإدخال هذا البروتين في عصبونات الدودة تمكن الباحثون من التحكم في سلوكها باستخدام الموجات فوق الصوتية. يقول تشالاساني: «بمجرد أن تصطدم الموجات فوق الصوتية بالدودة، تعمل الخلية العصبية. وعندما تصبح الخلية العصبية نشطة، فإنها تخبر بقية الدارة العصبية: مرحبا، لقد أصبحت نشطة، وعندما تمر هذه المعلومات إلى بقية الجسم، يستدير الحيوان، ويعود، ثم ينطلق في اتجاه مختلف»[115]. ويبقى أن نرى ما إذا كان يمكن استخدام هذه المنهجية في الفئران، ولكن يبدو أنه أمر محتمل جدا. ونظرا إلى أن الموجات فوق الصوتية يمكنها اختراق الجمجمة، فمن الممكن استخدام هذه الطريقة لدراسة القوارض المعدلة وراثيا بطريقة لا تنطوي على تدخل جراحي.

نظرا إلى المنهجيات الراسخة التي جرى بها استخدام تقنيات البصريات الوراثية عند الفئران والحيوانات النموذجية الأخرى، هل سيكون من الممكن استخدام هذه التقنية عند البشر؟ على سبيل المثال، هل يمكن استخدام جهاز باعث للضوء على الجمجمة، أو استخدام الأوبسينات المتلألئة بيولوجيا، أو حتى الموجات فوق الصوتية، لعلاج مريض بشري مصاب باضطراب دماغي مثل الصرع أو مرض باركنسون، أو ربما شخص يعاني اضطرابا نفسيا أو مزاجيا؟ بالطبع، لكي يكون هذا ممكنا، يجب أن تكون هناك طريقة ما لإجراء تعديل وراثي دقيق لخلايا الدماغ عند هذا الفرد. كما رأينا في الفصل الثاني، لم تكن هذه الدقة ممكنة حتى الآن إلا في الفئران، وفي الجرذان مؤخرا، وذلك على نحو غير مباشر فقط من خلال تعديل الخلايا الجذعية الجنينية أولا، ثم استخدامها لإنشاء حيوانات مُعطَّلة الجين أو حيوانات أضيفت لها جينات. لكن كل ذلك بدأ يتغير. وقد حان الوقت الآن لعمل استكشاف تفصيلي للثورة التي تحدث في البيولوجيا والتي تسمى تحرير الجينوم.

4

مقص الجينات

«بين حين وآخر، قد يتحقق اكتشاف علمي من المرجح أن يكون تأثيره في المجتمع هائلا إلى درجة أنه حتى الإكثار من استخدام صيغ التفضيل قد لا يوفيه حقه كاملا. ويبدو أن تحرير الجينوم واحدٌ من هذه الاكتشافات»

لربما تفـرط وسائل الإعلام في استخدام كلمتي «ثوري» revolutionary و«إنجاز خارق» breakthrough في تقاريرها التي تتناول فيها الاكتشافات العلمية الجديدة. ويلقي عديد من العلماء باللوم على الصحافيين لمبالغتهم في إضفاء الإثارة على نتائج الأبحاث، ولكن في حين أن هناك بلا شك بعض الحقيقة في هذا، فمن الواضح أنها ليست القصة الكاملة، إذ وجد تقرير حديث في المجلة الطبية البريطانية British Medical Journal أن أكثر من ثلث البيانات الصحافية الصادرة عن الجامعات البريطانية الكبرى تحتوي على تصريحات مبالغ فيها[1]. ومثلما يتعين على الصحافيين الاستحواذ على اهتمام الجمهور من أجل بيع الصحف - أو المساحات الإعلانية على الإنترنت - كذلك يتعرض العلماء والمؤسسات

التي يعملون بها لضغوط متزايدة لإثبات الأهمية العملية لعملهم وقد يبالغون في وصف تأثير نتائجه. مثل هذا الضجيج يُعتبر ضارا ليس فقط لأنه يضلل الجمهور بشأن أهمية اكتشاف معين، ولكن أيضا لأنه يمكن أن يؤدي إلى الاستخفاف بأهمية العلم بالنسبة إلى المجتمع.

ولكن بين حين وآخر، قد يتحقق اكتشاف علمي من المرجح أن يكون تأثيره في المجتمع هائلا إلى درجة أنه حتى الإكثار من استخدام صيغ التفضيل قد لا يوفيه حقه كاملا. ويبدو أن تحرير الجينوم واحد من هذه الاكتشافات. تُبنيت هذا التقنية من قبل المختبرات في جميع أنحاء العالم كأداة بحث، واجتذبت استثمارات بملايين الدولارات من القطاع الصناعي بسبب إمكاناتها في مجالي الطب والزراعة. وقد بلغ الحماس بشأن تحرير الجينوم حدا دفع بالبيولوجي الحائز جائزة نوبل كريغ ميلو Craig Mello، من جامعة ماساتشوستس، أخيرا إلى القول: «هناك بالفعل ثورة آخذة في التجلي الآن في علم الوراثة، إذ يسمح لنا تحرير الجينات بتعديل جينوم كل حيوان أو نبات مهم طبيا أو زراعيا، بالإضافة إلى أنه يمنحنا إمكانية تعديل جينوم الخلايا البشرية، وربما حتى الأجنة البشرية»[2]. بعد شهر واحد فقط من تصريح ميلو هذا، نُشرت دراسة تُظهر أن هذه التقنية قد استخدمت بالفعل لتعديل الأجنة البشرية وراثيا وللمرة الأولى في التاريخ[3].

لعل أفضل طريقة لتفسير هذه الضجة التي أحدثها تحرير الجينوم هي عبر مقارنته بمقاربات الهندسة الوراثية التي تناولناها في الفصل الثاني؛ حيث تطرقنا إلى مقاربتين رئيستين لتعديل الجينات. الأولى تنطوي على الإدخال العشوائي لمركب الجين في جينوم الخلية المضيفة. ميزة هذه المقاربة هي أنها يمكن تطبيقها عمليا على أي خلية. لكن فائدتها في الطب الحيوي والزراعة كانت محدودة بسبب عدم كفاءتها، وكذلك لكونها تنطوي بشكل أساسي على الزج بقطعة من الحمض النووي عشوائيا في الجينوم. كما أنها تتيح فقط إمكانية إضافة جين غريب إلى الجينوم، وليس تعديل الجين الموجود بالفعل.

أما المقاربة الثانية - التي تقوم على استخدام الخلايا الجذعية الجنينية ES - فإنها تمتاز بمستوى أعلى من الدقة. وكما رأينا، يمكن استخدامها لتعطيل جين الفأر تعطيلا تاما، أو إدخال تعديلات أكثر دقة، مثل طفرة لنمذجة المرض، أو وسم فلوري لوسم منتج

بروتين الجين. والقصور لا يكمن في عدم مرونة هذه المقاربة، بل في استهداف الجينات، وهو إجراء معقد يجب تنفيذه أولا على الخلايا الجذعية الجنينية؛ حيث لا يمكن استخدام هذه الخلايا لإنشاء قوارض معدلة وراثيا إلا في وقت لاحق. ويرتبط استخدام الخلايا الجذعية الجنينية هذا أيضا بمشكلة أكثر جوهرية؛ إذ لم يكن من الممكن عزل الخلايا الجذعية الجنينية، ومن ثم تعديلها وراثيا، عن أنواع الثدييات الأخرى فيما عدا الفئران، وأخيرا الجرذان والبشر(4). وقد عُزلت الخلايا ذات الخصائص الكثيرة المشابهة لخلايا الفئران الجذعية الجنينية عن أنواع الثدييات الأخرى مثل الخنازير والخراف(5). ولكن على الرغم من التشابه السطحي، فإن هذه الخلايا - لسببٍ ما - تفتقر إلى القدرة المتعددة اللازمة لصنع نسخ معدلة وراثيا من هذه الأنواع الأُخرى(6).

على النقيض من هذه القيود المفروضة على المقاربات التقليدية للهندسة الوراثية، فإن قوة تحرير الجينوم تكمن في أربع ميزات أساسية(7). أولا، يمكن تطبيق هذه التقنية عمليا على أي نوع من أنواع الخلايا ومن أي نوع نباتي أو حيواني، بدءا من البكتيريا وصولا إلى البشر. ثانيا، يمكن لهذه التقنية أن تستهدف بدقة أي منطقة في الجينوم، ومن ثم تمحو تماما وظيفة الجين الأصلي، أو تعدلها بدقة متناهية، سواء بإدخال طفرة أو إضافة واسمة (علامة) فلورية. ثالثا، كفاءة الاستهداف الجيني عالية جدا، لذا لا حاجة إلى اللجوء إلى عملية اختيار معقدة تتمثل في استخدام عقار للتعرف على حدث لا تتجاوز نسبة وقوعه واحدا في المليون. رابعا، لا يترك هذا النوع من الهندسة الوراثية أي أثر للحمض النووي الأجنبي في الجينوم المستهدف. أخيرا، الأدوات المستخدمة في أحدث نوع من أنواع تحرير الجينوم سهلة التحضير، فهي في متناول أي عالِم لديه مهارات وكواشف ومعدات أساسية من تلك التي تتطلبها البيولوجيا الجزيئية. هذا هو السبب الذي يجعل المختبرات في جميع أنحاء العالم تتبنى هذه التكنولوجيا في أبحاثها، سواء كانت تدرس البكتيريا أو النباتات أو الحيوانات أو الخلايا البشرية في مزارع مختبرية. ولكن من وجهة نظر التعديل الجيني للحياة، ربما يكون الجانب الأكثر ثورية في تعديل الجينوم هو السهولة التي يمكن بها تطبيقه على البويضة المخصبة، التي تُعتبر مصدر كل الحياة المعقدة متعددة الخلايا

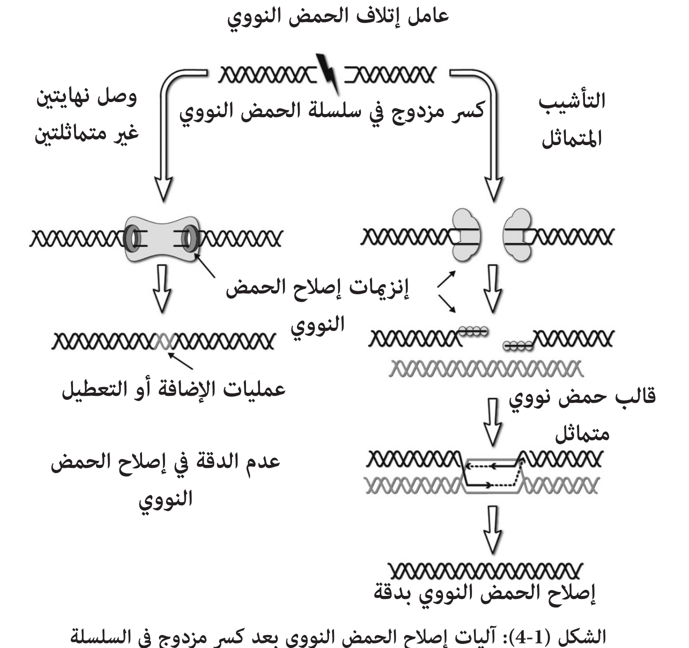
وبفضل تقنيات تحرير الجينوم، أصبح من الممكن الآن إنشاء فأر مُعطل الجين أو فأر مُضاف الجين في عدة أشهر بدلا من العامين اللذين تتطلبهما منهجية الخلايا

الجذعية الجنينية[8]. وعلى عكس هذا النهج، يمكن تطبيق تعديل الجينوم على البويضات المخصبة للأنواع الأخرى من الثدييات. وعبر السنوات القليلة الماضية، استُخدمت تقنيات تعديل الجينوم لإنشاء الأرانب والماعز والخنازير والقردة المُعدلة وراثيا. وفي إشارة إلى هذه التقنية، قال الحائز جائزة نوبل ديفيد بالتيمور David Baltimore من معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا في باسادينا، كاليفورنيا: «هذه لحظات تاريخية في تاريخ الأبحاث الطبية الحيوية. فمثل هذا لا يتحقق كل يوم»[9]. في النباتات، أدى تعديل الجينوم إلى إنتاج نسخ معدلة من الأنواع مثل القمح والأرز والبطاطس والطماطم[10]. وبشأن ذلك يقول نيل غترسون Neal Gutterson، نائب الرئيس في شركة بايونير هاي بريد Pioneer Hi-Bred، وهي شركة من شركات دوبونت DuPont لتجارة المواد الكيميائية والتقنيات الحيوية لإنتاج البذور: «نحن نتحدث عن طرح منتجات جديدة في السوق في غضون خمس إلى عشر سنوات. هذا جدول زمني جيد جدا مقارنة بالتقنيات الأخرى»[11]. إذ يبدو أن السهولة التي يمكن بها الآن إنشاء أنواع مُعدلة وراثيا ستغير الطب والزراعة تغييرا جذريا. إذن، ما الأساس العلمي لتحرير الجينوم وما الذي يجعله أداة قوية جدا مقارنة بالتقنيات السابقة؟

الواقع أنه على الرغم من أن ثورة تحرير الجينوم هي إنجاز حديث، فإن كثيرا من المعرفة العلمية التي قامت عليها تعود إلى عقود من الزمن. ما أطلق شرارة الثورة هو إدراك إمكانية الجمع بين عدد من الاكتشافات السابقة لتشكيل تقنية جديدة يمكن استخدامها كـ «مقص جزيئي» molecular scissors دقيق جدا. يستهدف هذا المقص بدقة تسلسل الحمض النووي، مثل إنزيمات التقييد الموصوفة في الفصل الثاني، ولكن على عكس هذه الإنزيمات، فإنه يمكن توظيف هذه المقصات مباشرة في خلية حية. أو كما قال عالم الوراثة جورج تشيرش George Church من جامعة هارفارد أخيرا عند وصف التقنية الجديدة: «ليس عليك حتى استخلاص الجينوم من الكائن الحي... يبدو الأمر كأنك ترمي مكبسا piston في ماكينة سيارة فيجد طريقه إلى المكان الصحيح ويحل محل أحد المكابس بينما المحرك في وضع تشغيل»[12]. ولعل الأهم من ذلك هو أن هذه المقصات لا يمكنها فقط قص الجين في مكان معين بل ترشد أيضا أدوات أخرى لتعديل الجين بطرق مختلفة.

المقص الجزيئي

في أواخر تسعينيات القرن العشرين، وللمرة الأولى اكتشفت ماريا جاسين Maria Jasin وزملاؤها في مركز ميموريال سلون كيترينغ للسرطان في نيويورك أن كسر اللولب المزدوج الحمض النووي في الخلية الحية يمكن أن يؤدي إلى تعديلات دقيقة لهذا الجزء من الجينوم. كان اهتمام جاسين الرئيس ينصب على فهم كيف تؤدي هذه الكسور دورا في تكوين الأورام. وكانت تدرس الجين BRCA2، والذي، كما أشرنا في الفصل الأول، يؤدي دورا مهما في إصلاح الحمض النووي. ويؤدي غيابه إلى زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي والمبيض زيادة كبيرة، نظرا إلى تدني احتمال إصلاح كسور الحمض النووي من دونه[13]. والمثير للاهتمام في هذه الدراسة هو اكتشاف أنه، في الخلية الطبيعية، يمكن أن تمضي عملية الإصلاح بطريقتين: إما بتوصيل الطرفين المكسورين معا، ولكن بطريقة خرقاء تؤدي إلى إضافة أو تعطيل جزء من تسلسل الحمض النووي؛ وإما بطريقة أكثر دقة بالتأشيب المتماثل الذي يعيد تشكيل التسلسل الصحيح (انظر الشكل 1-4)[14].



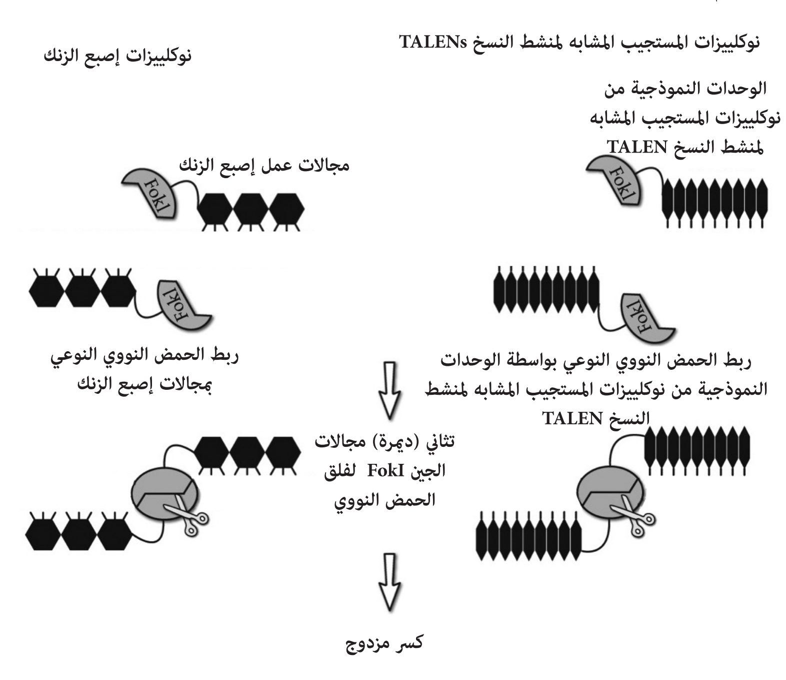
الشكل (1-4): آليات إصلاح الحمض النووي بعد كسر مزدوج في السلسلة

هذه النتيجة بينت إنه إذا عثرنا على طريقة لإحداث كسر في نقطة مُحددة بدقة في الجينوم، فإن آلية الإصلاح في الخلية ستنشئ عندئذ وصلة غير متطابقة قد تؤدي إلى تعطيل الجين، أو إذا توافرت قطعة تكميلية مناسبة من الحمض النووي، فستلجأ الخلية إلى التعديل بالإضافة. كان العائق الوحيد، في ذلك الوقت، أنه لم يُتعرف على طريقة واضحة لإحداث كسر محدد الموقع في تسلسل الحمض النووي.

الواقع أنه سيمضي عقد آخر قبل أن تغدو هذه الأداة متاحة. نشأ هذا من اكتشاف توصل إليه سيرينيفاسان تشاندراسيغاران Srinivasan Chandrasegaran وزملاؤه في جامعة جونز هوبكنز Johns Hopkins University. فقد كانوا يدرسون بروتينا يدعى البروتين FokI، وهو إنزيم تقييد من النوع الذي نظرنا إليه في الفصل الثاني. وتبين من هذه الدراسات أن البروتين FokI مقسم إلى منطقتين هيكليتين منفصلتين. ينفذ أحدهما عملية قص الإنزيم، بينما يتعرف الآخر على تسلسل الحمض النووي المراد قصه. أدرك تشاندراسيغاران أنه، في ضوء هذا الفصل الواضح، قد يكون من الممكن لصق الجزء من الجين FokI الذي يُرمِّز لإجراء القطع في نوع مختلف من البروتين فيتعرف على مواقع مختلفة في الجينوم[15]. وبذا يمكن استخدام أداة كهذه لاستهداف أي جين. وجل ما كان مطلوبا هو عائلات من البروتينات تتعرف على مجموعة متنوعة من تسلسلات الحمض النووي المختلفة. وأخيرا عثر تشاندراسيغاران على مثل هذه العائلة فيما يسمى ببروتينات «إصبع الزنك» zinc finger proteins.

تحصل هذه البروتينات المُنظمة للجينات على اسمها من أيون الزنك الذي يقع في لبها ومن المظهر الشبيه بالإصبع لجزء من هيكلها ثلاثي الأبعاد[16]. وتتحكم هرمونات الستيرويد في الجينات المحددة التي تنظمها هذه البروتينات. وتشمل هذه الرسائل الجسدية الهرمونات الجنسية: التيستوستيرون testosterone والإستروجين oestrogen والبروجسترون progesterone المنظم للحمل، والكورتيزول cortisol الذي يُطلقه الجسم في حالات الإجهاد. تعمل هذه الهرمونات من خلال الارتباط ببروتين إصبع زنك معين، والذي يرتبط بعد ذلك بجينه المُستهدَف المُحدد، ومن ثم تنشيط تعبيره. ما أثار اهتمام تشاندراسيغاران بشكل خاص هو العدد الكبير من هذه البروتينات، وكل منها خاص بتسلسل معين من تسلسلات الحمض النووي. أدى

ذلك للتوصل إلى فكرة مفادها أنه قد يكون من الممكن إنشاء إنزيم قص مخصص لتسلسل معين من تسلسلات الحمض النووي وذلك بدمج بروتينات أصابع الزنك المختلفة مع جزء القطع من البروتين FokI (انظر الشكل 2-4). وأظهرت الاختبارات التي أُجريت على أول نوكلييز إصبع الزنك zinc finger nuclease - أو اختصارا الإنزيم ZFN كما أُطلق عليه - أن البروتين الهجين يمتلك هذه القدرة بالفعل.



الشكل (2-4): نوكلييزات إصبع الزنك ونوكلييزات المستجيب المشابه لمنشط النسخ TALENs

وأتاحت الإنزيمات ZFNs ولأول مرة تعديل جينومات الخلايا من مختلف الأنواع المتباينة وراثيا تعديلا محددا[17]. وهكذا استخدم دانا كارول Dana Carroll من جامعة يوتا هذه التقنية أول مرة لتعديل جين في ذبابة الفاكهة. وقال عن ذلك: «لقد أظهر ذلك ولأول مرة أننا يمكن أن نستهدف جينا حقيقيا في موقعه الجينومي الطبيعي داخل كائن حي فعلي»[18]. وسمك الزرد هو أحد الأنواع الحية التي حُسِّنت فيها تطبيقات الهندسة الوراثية تحسينا كبيرا باستخدام الإنزيمات ZFNs.

وكما رأينا في الفصل الثالث، فقد استُخدِمت هذه التقنية لفحص التغيرات الجزيئية في أثناء تكون الجنين embryogenesis. كما ثبت أنها تقنية مهمة لدراسة العمليات البيولوجية في الفقاريات البالغة. ولكن، ما كان ينقصنا هو طريقة لتوليد نسخة مُعدلة بالتعطيل أو بالإضافة من هذا النوع الحي. سمح استخدام الإنزيمات ZFNs لأول مرة بتوليد سمكة زرد معدلة وراثيا لدراسة دور جينات معينة في أثناء النمو وتلك التي تنظم العمليات الجسدية المهمة عند الأسماك البالغة[19]. استخدمت إحدى الدراسات هذه التقنية لتعطيل جين، يُدعى «مضاد الثرومبين 3» antithrombin3 (اختصارا AT3)، الذي يشارك في تنظيم تخثر الدم blood clotting. وقد أدى ذلك إلى زيادة قابلية إصابة الأسماك بشدة بالخُثار thrombosis - وهو اضطراب فرط تخثر الدم - مع تقدم الأسماك في العمر[20]. وحيث إن فرط تخثر الدم يمكن أن يؤدي إلى نوبات قلبية وسكتات دماغية لدى البشر، فإن هذا النمط الطافر من سمك الزرد يمكن أن يساعد العلماء على فهم الأساس الجزيئي لفرط تخثر الدم. كما يمكن استخدامه لاختبار الأدوية التي يمكن أن تمنع التخثر الزائد للدم.

في الآونة الأخيرة، دُمج جزء القطع من الجين FokI مع جزء التعرف على الحمض النووي لعائلة مختلفة من البروتينات، تسمى المُستَجيبات الشبيهة بمُنشط النسخ transcription activator-like effectors، أو اختصارا البروتين المستجيب TALEs. تفرز البكتيريا التي تصيب النباتات هذه البروتينات. وهي تُنشط التعبيرَ عن جينات معينة في الخلية النباتية، ومن ثم تسهل على العامل الممرض pathogen أن يثبت نفسه في مضيفه. وبمجرد دمج هذه البروتينات مع الجين FokI، يُشار إليها بإنزيم نيوكلييز المستجيب المشابه لمُنشط النسخ TALE nucleases، أو الإنزيمات TALENs (انظر الشكل 17)[21]. الأهم من ذلك هو أن عدد الإنزيمات TALEs أكبر بكثير من عدد بروتينات إصبع الزنك، فيغدو من الممكن استهداف مجموعة أكبر بكثير من المناطق في الجينوم باستخدام الإنزيمات TALENs مما هو ممكن بالإنزيمات ZFNs. وعلى هذا النحو، فقد استُخدِمت هذه الأدوات الجديدة لتعديل الجينوم بنجاح في أنواع حية متنوعة مثل الخميرة وذبابة الفاكهة وسمك الزرد والخنازير وعشبة الرشاد cress، وكذلك الخلايا البشرية في المزارع المخبرية[22].

على الرغم من قوة الإنزيمات ZFNs والإنزيمات TALENs، فإنها تظل أداة صعبة الاستخدام نسبيا. إذ يجب إعداد هذه البروتينات من جديد في كل مرة لتوليد سمات قص جديدة، ما أدى إلى الحد من سهولة إنتاجها واستخدامها في الطب الحيوي. ولهذا السبب، حتى بعد تطوير أدوات القطع هذه، استمر العلماء في البحث عن أدوات أفضل. في النهاية أُحرِز تقدم كبير على هذه الجبهة باكتشاف أن هناك إنزيم قص ذا تسلسل محدد موجودا في البكتيريا، وهو يختلف عن الإنزيمات ZFNs والإنزيمات TALENs في أحد الجوانب الرئيسة؛ حيث إن جهاز التعرف الذي يوجه إنزيم القطع هذا إلى التسلسل المحدد في جينوم الحمض النووي هو ابن العم الكيميائي للحمض النووي (الدنا): أي الحمض النووي الريبي (الرنا).

قص دقيق بتقنية كريسبر(*)

يُعرف نظام القطع الذي أثبت أنه تقدم ثوري باسم «كريسبر/كاس9» (CRISPR/CAS9). والجزء الأول من الاسم هو اختصار لـ «التكرارات العنقودية المتناظرة القصيرة منتظمة التباعد» clustered regularly interspaced short palindromic repeats، أما «كاس9» (CAS9) فهو الإنزيم الذي يقص الحمض النووي. الواقع أن تكرارات كريسبر عُرفت منذ العام 1987، عندما لاحظها أول مرة يوشيزومي إيشينو Yoshizumi Ishino وزملاؤه في جامعة أوساكا Osaka University في جينوم بكتيريا الإشريكية القولونية إي. كولاي E. coli. كان الباحثون يدرسون جينا يسمى مثبط موت الخلايا المبرمج inhibitor of apoptosis (اختصارا الجين IAP)؛ حيث حدَّد فريق إيشينو تسلسل منطقة الترميز الخاصة بهذا الجين، وكذلك تسلسل الجزء المجاور للجينوم للتعرف على العناصر التنظيمية التي كانت تؤدي إلى تشغيل هذا الجين أو إيقاف تشغيله. بيد أن الباحثين وجدوا شيئا غريبا بدلا من ذلك. بالقرب من الجين IAP توجد خمسة أجزاء مكررة متطابقة من الحمض النووي، تفصل كل منها مناطق «مباعدة» spacer regions؛ وعلى عكس التكرارات، كان لكل منها تسلسل فريد. في أثناء وصف تراكيب الحمض النووي

(*) عنوان القسم بالإنجليزية هو CRISPR Cut، بمعنى «قص بأداة كريسبر»، وهو جناس لغوي بمعنى قص دقيق

«غير العادية» هذه، خلص إيشينو وزملاؤه - وبقدر من اللامبالاة تقريبا - إلى أن «الأهمية البيولوجية لهذه التسلسلات غير معروفة»[23].

لذا بقيت الأمور على ما هي عليه حتى العام 2002، عندما أجرى رود يانسن Ruud Jansen وزملاؤه في جامعة أوتريخت Utrecht بهولندا مسحا «معلوماتيا حيويا» bioinformatic survey باستخدام الحاسوب بشأن جينومات بكتيرية مختلفة وتوصلوا إلى اكتشاف مفاجئ. لاحظ الباحثون أن قِطَع «الشطائر» الجينية genetic sandwiches الغريبة لم تكن موجودة حصرا في جرثومة الإيشريكية القولونية، بل كانت موجودة في عدد مذهل من أنواع البكتيريا[24].

ويانسن وزملاؤه هم من أطلقوا مصطلح «كريسبر» CRISPR على هذه التسلسلات. ووجدوا أيضا أن هذه التسلسلات عموما تقع بجوار «الجينات المرتبطة بالتكرارات كريسبر» CRISPR-associated (CAS) genes (اختصارا: الجينات كاس CAS) والتي تُرمِّز لبروتينات ذات بنية مشابهة للإنزيمات التي تتفاعل مع الحمض النووي. وخلص الباحثون إلى أن هذا الارتباط يشير إلى وجود «علاقة وظيفية» functional relationship بين الجينات «كاس» وتسلسلات «كريسبر». ولكن دور هذه العلاقة ظل غير واضح[25].

ثم بعد ثلاث سنوات، أي في العام 2005، توصلت عدة مجموعات بحثية - وبشكل مستقل - إلى اكتشاف مثير للاهتمام. فقد لاحظوا أن مناطق المباعدة في «كريسبر» تشبه إلى حد كبير الحمض النووي للعاثيات (الباكتريوفاجات) - أي الفيروسات التي تصيب البكتيريا والتي تطرقنا إليها في الفصل الثاني. وحُسم الأمر عندما سمع يوجين كونين Eugene Koonin - عالم البيولوجيا النَمَائِية (التطورية) Developmental Biologist في المركز الوطني لمعلومات التكنولوجيا الحيوية National Center for Biotechnology Information في بيثيسدا، ميريلاند - بهذا الاكتشاف، و«اتضحت جميع جوانب الصورة»[26]. إذ اقترح كونين أن البكتيريا تستخدم إنزيمات كاس لانتزاع أجزاء من الحمض النووي الخاص بالفيروسات. ثم تغرس شظايا الحمض النووي الفيروسي بين «تسلسلات كريسبر» الخاصة بها. في وقت لاحق، إذا صادفت فيروسا من النوع نفسه، فإن البكتيريا تستخدم كريسبر للتعرف على العنصر الغازي، مما يخلق ما أطلق عليه الصحافي العلمي كارل زيمر Carl Zimmer «المعرض الجزيئي

لأبرز المطلوبين»[27]. وبعبارة أخرى، مثلما يتذكر نظام المناعة لدينا العدوى السابقة فيستجيب بسرعة إذا ظهرت مرة أخرى، وهذا هو السبب في أننا بشكل عام لا نُصاب بفيروسات مثل «جدري الماء» chicken pox إلا مرة واحدة فقط، فإن البكتيريا تمتلك نظاما مشابها. وهكذا لم تعد «تسلسلات كريسبر» مجرد قطع عديمة الفائدة من الحمض النووي المهمل، بل أصبحت تبدو كأنها تؤدي دورا رئيسا في المناعة البكتيرية. وسيكون لهذا الاكتشاف تطبيق عملي فوري في مجال غير متوقع.

على وجه الخصوص، أدرك رودولف بارانغو Rodolphe Barrangou، عالم الأحياء الدقيقة الذي يعمل في شركة دانيسكو Danisco، أن تسلسلات كريسبر قد توفر دفاعا مهما للبكتيريا التي تحول الحليب إلى زبادي في شركته، لأنه في بعض الأحيان قد تُفقد مزارع بأكملها بسبب تفشي العاثيات[28](*). ولاختبار فرضية كونين، عمد بارانغو وزملاؤه إلى إصابة بكتيريا العِقْدِيةُ الحَرية Streptococcus thermophilus المُخمرة للحليب بالعاثيات. فقتلت الفيروسات معظم البكتيريا، لكن نجا بعضها. وأكد تحليل البكتيريا المقاومة أن هذه البكتيريا غرست شظايا من الحمض النووي للعاثيات في مُباعداتها. وعندما حذف الباحثون المُباعدات الجديدة، فقدت البكتيريا مقاومتها. دفع هذا الاكتشاف عديدا من شركات الألبان إلى اختيار تسلسلات كريسبر المخصصة لمزارعهم حتى تتمكن البكتيريا من مقاومة تفشي الفيروسات. ويقول بارانغو «إذا كنت قد أكلت الزبادي أو الجبن، فمن المحتمل أنك أكلت خلايا أُضيفت لها تسلسلات كريسبر»[29].

نكتفي بهذا القدر بالنسبة إلى الدور الوظيفي لـ «تسلسلات كريسبر»، ولكن الآلية الأساسية لنظام الدفاع هذا ظلت غامضة. ولكن في النهاية تحقق الإنجاز الخارق على هذا الصعيد على يد جينيفر دودنا، من جامعة كاليفورنيا، بيركلي، وإيمانويل شاربنتييه Emmanuelle Charpentier، العالمة الفرنسية التي تعمل في جامعة أوميو Umeå University بالسويد. نشأت دودنا في هيلو، وهي منطقة من هاواي بها شلالات مدهشة وغابات مطيرة خصبة وحدائق استوائية مزهرة[30]. يبدو كأنه مكان مثالي لتترعرع فيه، ولكن بشعرها الأشقر وعينيها الزرقاوين شعرت دودنا بأنها في غير محلها بين الأطفال الآخرين، الذين كانوا في الأغلب من أصول بولينيزية

(*) العاثيات من أكثر الكائنات الحية شيوعًا على سطح الأرض، وهي نوع من أنواع الفيروسات التي تغزو البكتيريا، ويوجد منها المليارات في أمعاء الإنسان وتساعده في مكافحة البكتيريا الضارة فيه .

وآسيوية. وقالت متذكرة: «أعتقد أنني بدوتُ غريبة الأطوار بالنسبة إليهم. وأنا شعرت بأنني غريبة الأطوار»[31]. أسهم هذا الشعور بالعزلة في انكبابها على الدراسة والاهتمام بالعلوم منذ الصغر. وجدت دودنا رسالتها في الحياة بعد الاستماع إلى عالمة زارت المدرسة واستعرضت دراساتها بشأن أبحاث السرطان. إذ تقول دودنا: «كنت مذهولة. وأردت أن أكون مثلها»[32].

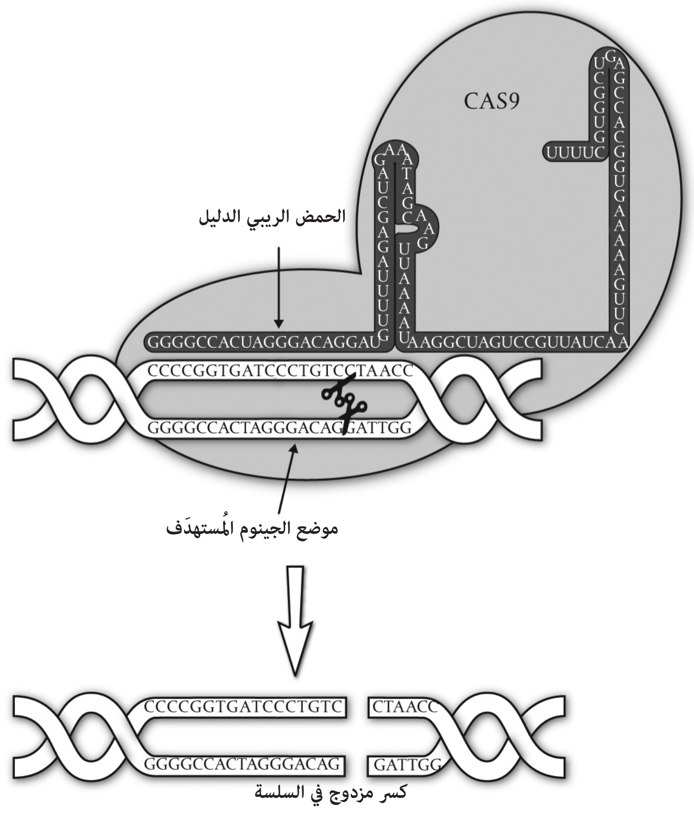
الفترات التي أمضتها دودنا كطالبة دراسات عليا في مختبر جاك زوستاك Jack Szostak في جامعة هارفارد، ثم في إجراء بحث ما بعد الدكتوراه مع توماس تشاك Thomas Cech في جامعة كولورادو University of Colorado، وفرت لها خبرة مثالية، إذ حصل كلا الرجلين فيما بعد على جائزة نوبل على أبحاثهما. كانت دودنا بالفعل قد بنت لنفسها سمعة كخبيرة في البُنى المختلفة للحمض النووي الريبي RNA - التي أصبح يُنظر إليها بشكلٍ متزايد باعتبارها لاعبا رئيسا في الخلية جنبا إلى جنب الحمض النووي - عندما طلبت منها الباحثة البيئية في بيركلي جيليان بانفيلد Jillian Banfield المساعدة على تحديد تسلسل الجينوم لبكتيريا معزولة من منجم مهجور في كاليفورنيا. تقول دودنا: «أتذكر أنني كنت أعتقد أن هذا ربما يكون أكثر الأشياء غموضا التي عملت عليها على الإطلاق»[33]. وكشف التحليل عن وجود «تسلسلات كريسبر»، وفي أثناء تحليلها، انبهرت دودنا بنظام الدفاع البكتيري هذا وقررت فهم أساسه الجزيئي. ونظرا إلى اهتمام دودنا بالحمض النووي الريبي RNA، فإنها شعرت بالحماس خصيصا عندما اكتشفت أن هذا الجزيء يبدو أنه يؤدي دورا مهما كوسيط في نظام «كريسبر»، على الرغم من أن كيفية قيامه بذلك كانت لاتزال غير واضحة.

كانت هذه هي الحال عندما قابلت دودنا إيمانويل شاربنتييه في أحد المؤتمرات. كانت شاربنتييه، عالمة الأحياء الدقيقة التي كانت تدرس أيضا تقنية كريسبر، ولكن في سياق دورها في بكتيريا المكور العقدي streptococcus، وهي مجموعة تضم أنواعا بكتيرية يمكن أن تسبب التهاب الحلق بالإضافة إلى الأنواع التي لها خصائص مثيرة للقلق - وربما قاتلة – مثل «أكل اللحم» flesh-eating[34] وأنتج نوع معين من بكتيريا المكور العقدي التي كانت شاربنتييه تدرسها بروتينا من بروتينات كاس يُطلق عليه «كاس9». وعندما تحدثت العالمتان

عن المنهجيات المختلفة التي استخدمتاها لدراسة «كريسبر»، أصبح من الواضح أن الجمع بين مهاراتهما المكملة بعضها لبعض سيكون أقوى بكثير من عمل كل منهما بمفردها. وبالفعل، في أقل من عام، توصلت الاثنتان إلى اكتشاف كبير. تقول دودنا: «وجدنا أن كاس9 لديه القدرة على إحداث كسر مزدوج في الحمض النووي double-stranded break في المواقع التي بُرمِجت بواسطة جزيء صغير من الحمض الريبي RNA. لعل الأكثر أهمية هو أننا تمكنا حقا من إظهار كيفية عمل بروتين كاس9»[35].

اكتشفت دودنا وشاربنتييه أن كريسبر يعمل بإنتاج نسخة من الحمض الريبي RNA للحمض النووي للفيروس، ومن ثم يوجه هذا «الحمض الريبي الدليل» guide RNA الإنزيم كاس إلى موقع معين في الجينوم الفيروسي المفلوق (انظر الشكل 3-4). وهذا يشبه إلى حد ما البحث عن الكلمات جنبا إلى جنب القدرة على القص واللصق، حيث يقوم الحمض الدليل بعملية البحث وينفذ إنزيم «كاس9» عملية القص. ولكن الجانب الثوري حقا لهذا الاكتشاف لم يكن فقط أنه حدد لنا آلية عملية رئيسة في الميكروبات، ولكنه اقترح أيضا إمكانية تكييف النظام كشكل من أشكال الهندسة الوراثية.

تقول دودنا: «ذات يوم... أدركنا، يا إلهي، أن هذه يمكن أن تكون تقنية قوية جدا»[36]. فقد أدركت دودنا وشاربنتييه أنه قد يكون من الممكن إعادة برمجة النظام للتعرف على تسلسل جديد من الحمض النووي، ثم تضيف: «إذا كان من الممكن تطبيقه في أنظمة حقيقيات النوى – أي النباتات والحيوانات - إذن سيكون لديك نظام يمكنك من خلاله تحديد مكان حدوث كسر مزدوج في جينوم تلك الخلية»[37]. بالطبع، هذا ممكن أيضا في تقنيات الإنزيمات ZFNs والأنزيمات TALENs. ولكن كما أشارت شاربنتييه: «في جميع الأدوات الأخرى، يتعين عليك تصميم بروتين جديد في كل مرة تريد فيها استهداف الحمض النووي في موقع معين... ولكن بالنسبة إلى «كاس9»، يمكن لأي شخص استخدام هذه الأداة. إنها تقنية رخيصة وسريعة وفعالة وتعمل في أي كائن حي بأي حجم كان»[38]. وعلى العكس من الإنزيمات ZFNs والإنزيمات TALENs، تستخدم تقنية «كريسبر» دائما الإنزيم نفسه – «كاس9». أما العامل الذي فهو الحمض الريبي الدليل،



الشكل (3-4): نظام «كريسبر/كاس9» لانقسام الحمض النووي المستهدف

نظرا إلى أنه يمكن إنشاء الحمض الريبي الدليل RNA في غضون أيام قليلة مقابل مبلغ زهيد، لا يتطلب تطبيق تقنية كريسبر سوى قدر صغير من التكلفة والوقت اللذين تتطلبهما التقنيات الأخرى. الواقع أن جيمس هابر James Haber من جامعة برانديز Brandeis University قدَّر أخيرا أن الإنزيمات ZFNs، التي يكلف تصميم أحدها عادة 5 آلاف دولار أمريكي أو أكثر، أي أغلى بـ 150 ضعف مقارنة بالتكلفة الإجمالية للبروتين «كاس9» والحمض الريبي الدليل، والتي لا تتجاوز 30 دولارا. يقول هابر: «أدى ذلك إلى دمقرطة التكنولوجيا بشكل فعال بحيث يتمكن الجميع من استخدامها. إنها ثورة ضخمة»[39]. إذن، ما الشكل الذي تتخذه هذه الثورة؟

الطريقة الأكثر مباشرة لاستخدام تحرير الجينوم هي عبر إنشاء خلية أو كائن حي يحتويان على جين معطل. عندما يقص إنزيم القطع الحمضَ النووي عند تسلسل معين، تستجيب الخلية بمحاولة إصلاح موقع الكسر. لكن عندما يحدث مثل هذا الإصلاح فإنه غالبا ما يكون إصلاحا فاشلا، كما أشرنا في قسم «المقص الجزيئي». وإذا حدث مثل هذا في جين يرمِّز إلى بروتين معين، فإنه يمكن أن يعطل الكود الجيني مما يضمن عدم إنتاج البروتين. ولكن، يمكن أيضا إدخال جزء من الحمض النووي المطابق للجزء المحيط بموقع القطع ولكن باختلاف طفيف، مثلا طفرة أو إضافة واسمة «علامة فلورية»، في إحدى الخلايا إلى جانب الإنزيم «كاس9» والحمض الريبي الدليل. في هذه الحالة يمكن لآليات التأشيب المتماثل الطبيعية للخلية أن تولد تغييرا بالإضافة. كما رأينا في الفصل الثاني، فإن مثل هذا الاستهداف الجيني المحدد كان ممكنا في الفئران منذ سنوات عديدة، ولكن فقط من خلال المسار غير المباشر لتعديل الخلايا الجذعية الجنينية أولا، ثم استخدامها لتوليد فأر معدل وراثيا بالكامل. ولكن تعديل الجينوم يمكن تطبيقه على أي خلية من أي نوع حي، وعلى العكس من استراتيجية الخلايا الجذعية الجنينية، فهو فعال جدا ولا يحتاج إلى استخدام أحد العقاقير للتعرف على حدث لا تتجاوز نسبة حدوثه واحدا في المليون. لهذا السبب، تطبق المجموعات البحثية حول العالم هذه التقنية على نمط الخلايا والأنواع الحية التي يدرسونها.

الحياة في طبق

أحد الأنظمة الرئيسة المستخدمة في الأبحاث الطبية الحيوية هي الخلايا البشرية المزروعة في مزرعة مختبرية. يمكن الحصول على هذه الخلايا من الخزعات biopsies أو الأعضاء المتبرع بها للبحث من قبل الأشخاص بعد وفاتهم. ولكن هذه الخلايا «الأولية» لها عمر محدد، بحيث إذا سمح لها بالانقسام في طبق مزرعة مختبرية، فبعد 40 إلى 60 انقساما خلويا (يختلف العدد وفق نوع الخلية) تتوقف الخلايا في النهاية عن الانقسام. وهذا ما يسمى بـ «حد هايفليك» Hayflick limit نسبة إلى ليونارد هايفليك Leonard Hayflick الذي اكتشفه في العام 1962، ويعتقد أنه مرتبط بعملية الشيخوخة الطبيعية[40]. أما الخلايا السرطانية فلا يعيق

هذا الحد قدرتَها على الانقسام، فقد اكتسبت الخلود بفعل الطفرات التي تتغلب على الحواجز الطبيعية للانقسام غير المحدود المفروض على الخلايا الطبيعية. وأول وأشهر هذه «السلالات الخلوية الخالدة» هي سلالة خلايا هيلا HeLa cell[41].

في العام 1941 عزلت هذه السلالة من ورم شديد الخبث كان في مبيض امرأة سوداء فقيرة هي هنريتا لاكس Henrietta Lacks من دون علمها أو موافقتها. سرعان ما قضى السرطان على لاكس، لكن خلايا السلالة هيلا تستمر في التكاثر في حاضنات المختبرات عبر جميع أنحاء العالم، وقد استُخدِمت لتطوير لقاح شلل الأطفال، وساعدت في أبحاث السرطان والإيدز، واستخدمت لتقييم تأثير السموم والإشعاع في الخلايا البشرية[42]. بعد ذلك، عُزل كثير من سلالات الخلايا البشرية الخالدة الأخرى من الأورام، كما أن إصابة الخلايا البشرية الطبيعية بالفيروسات المُولدة للأورام يمكن أن تخلد مثل هذه الخلايا[43]. تحتفظ بعض سلالات الخلايا الخالدة بخصائص أنواع الخلايا التي نشأت منها في الجسم. هذا يعني أنه يمكن استخدامها لدراسة الخصائص المحددة لأنواع الخلايا هذه في طبق الاختبار. على سبيل المثال، تفرز بعض سلالات الخلايا الخالدة المعزولة من البنكرياس الإنسولينَ استجابة لمحفز الغلوكوز، تماما مثل خلايا بيتا البنكرياسية العادية[44].

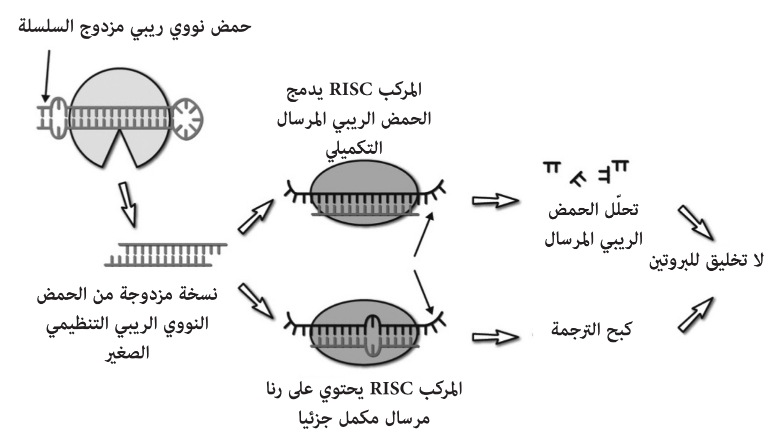
كما رأينا في الفصل الثاني، فإن اكتشاف طرق لتعديل جينومات الخلايا الجذعية الجنينية للفأر بدقة، وما تلا ذلك من استخدام هذه العناصر لتوليد فأر معدل وراثيا، أحدث ثورة في الطب الحيوي؛ إذ أصبح من الممكن دراسة وظيفة الجينات في حيوان ثديي حي. ومن المفارقات أن البشر هم النوع الآخر الوحيد إلى جانب الفئران والجرذان الذين تمكنًا من عزل الخلايا الجذعية الجنينية منهم[45]. ولكن، من الواضح أن هناك أسبابا أخلاقية يستحيل معها استخدام مثل هذه الخلايا لتكوين «خيمر» (كيميرا) بشري قابل للحياة أولا، ثم مزاوجتها لإنتاج بشر معدلين وراثيا. لذا كان السؤال المطروح هو ما إذا كان تعديل الجينوم يمكن تطبيقه على سلالات الخلايا البشرية الخالدة، أو بالأحرى على الخلايا الأولية المتولدة من الخزعات، من أجل دراسة أدوار جينات معينة في العمليات الخلوية.

الواقع أنه حتى قبل تطوير تقنية تحرير الجينوم، كانت هناك طريقة لتعديل تعبير الجينات في الخلايا البشرية باستخدام تقنية «تدخل الحمض النووي الريبي»

RNA interference[46] هذه عملية طبيعية موجودة في خلايا الأنواع الحية، بدءا من زهور البتونيا petunias وصولا إلى البشر، إذ تعمل أنماط معينة من الحمض النووي الريبي على كبح التعبير الجيني. وكما رأينا في الفصل الثاني، فإن تسلسل أحرف الحمض النووي في الجين يعمل كرمز خطي يُترجم إلى كود خطي آخر، وهو السلسلة الفريدة من الأحماض الأمينية التي يتكون منها كل بروتين. ولكن هذه الترجمة لا تتم على نحو مباشر؛ بل تتطلب وسيطا - أي الحمض النووي الريبي المرسال messenger RNA - وهو أساسا عبارة عن نسخة من تسلسل ترميز البروتين لكل جين. في تدخل الحمض النووي الريبي، تقوم نسخ تنظيمية صغيرة من الحمض النووي الريبي إما بتدمير الحمض النووي الريبي المرسال وإما بمنع تحويله إلى بروتين. هذه العملية تُنظم بواسطة البروتينات الموجودة طبيعيا في الخلايا - أحد هذه البروتينات الذي يُعرف باسم دايسر (المُقطع) DICER يولد أحماضا نووية ريبية تنظيمية صغيرة، والمعروفة أيضا باسم الحمض النووي الريبي siRNAs؛ في حين يقوم مركب البروتين، المسمى مُركب إسكات تدخل الحمض النووي الريبي RNA interference silencing complex، أو اختصارا المركب RISC، بالتوسط في عملية تدمير الحمض النووي الريبي أو كبح الترجمة (انظر الشكل 4-4). وأدى هذا الاكتشاف إلى حصول كريج ميلو وأندرو فاير Andrew Fire من جامعة ماساتشوستس على جائزة نوبل في العام 2006؛ إذ كان مهما لسببين. أولا، كشف عن دور مركزي للـحمض الريبي RNA في التحكم في التعبير الجيني أكثر مما كان متوقعا. ثانيا، قدمت النتائج أداة لتثبيط التعبير عن جينات معينة في أنواع مختلفة من الخلايا من مختلف الأنواع الحية؛ وعلى وجه الخصوص، كان بالإمكان استخدام هذه الطريقة لـ «إبطال» التعبير الجيني في الخلايا البشرية[47].

وهكذا، وللمرة الأولى صار بالإمكان استكشاف وظيفة جينات معينة في الخلايا البشرية. لذلك، مثلا، في العام 2009، استخدمت أنا وزملائي هذا التقنية في خط الخلايا البشرية لإظهار أن البروتين المسمى TPC2 - والذي يشكل فتحة مسامية في سطح بنية خلوية تسمى الليسوسوم lysosome- يؤدي دورا رئيسا في توليد إشارات الكالسيوم[48]. في السابق كان يُعتقد أن الليسوسوم هو مجرد «سلة مهملات» للخلية يلتهم نفاياتها، لكن الدراسات التي أُجريت، مثل دراستنا، تُظهر

أن له أيضا دورا مهما آخر يؤديه في تنظيم مجموعة متنوعة من العمليات الخلوية وذلك عبر إشارات الكالسيوم هذه[49].



الشكل (4-4): تداخل الحمض النووي الريبي يثبط التعبير الجيني

وعلى الرغم من هذه المميزات المهمة لتقنية تدخل الحمض الريبي، فإن لهذه التقنية بعض القيود. أحدها أن تثبيط إنتاج البروتين غالبا ما يكون غير مكتمل، على عكس التعطيل على مستوى الحمض النووي الذي يمنع التعبير عن الجين منعا باتا. ثانيا، لا يمكن استخدام هذه التقنية إلا لتثبيط التعبير الجيني، وليس لإدخال تعديلات طفيفة مثل تقنية إضافة جين التي ناقشناها سابقا. لهذا السبب، عندما طُورت تقنية تحرير الجينوم «كريسبر» للمرة الأولى، كان السؤال الواضح هو ما إذا كان يمكن استخدامها لإجراء عمليات تعطيل الجينات أو إضافتها في الخلايا البشرية المُستزرَعة. والشخص الذي وضح هذه الإمكانية هو عالِم صادفناه بالفعل من قبل في هذا الكتاب فينغ تشانغ.

كما رأينا في الفصل الثالث، كان تشانغ طالب دكتوراه في فريق كارل ديسيروث، الذي قال لاحقا عن تشانغ «إن مهاراته كانت ضرورية جدا لإنشاء علم البصريات الوراثي»[50]. من الواضح أن تشانغ - الذي أطلق عليه اسم «ميداس الطرائق» Midas of Methods بسبب دوره الرائد في مجالات مختلفة من التكنولوجيا الحيوية - لم يكتفِ بذلك[51]. وكزميل ما بعد الدكتوراه في مختبر باولا أرلوتا Paola Arlotta

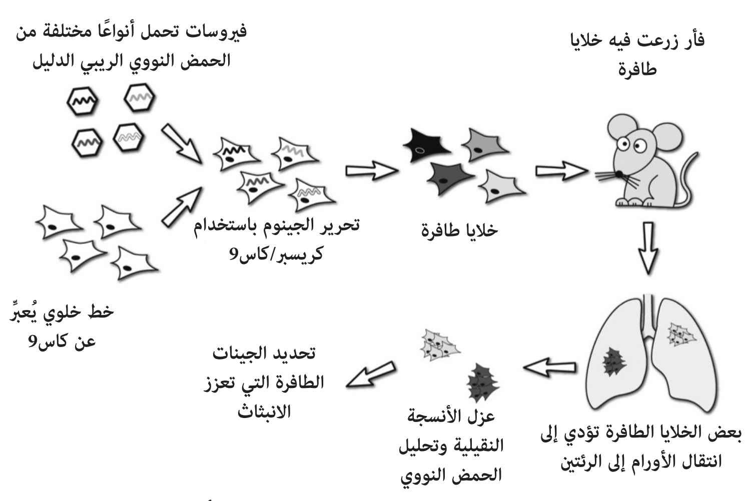
بجامعة هارفارد، ابتكر طريقة لاستخدام الإنزيمات TALEs ليس لقص الجينات وتعطيلها بل لتنشيطها تنشيطا مصطنعا. وقد أشادت أرلوتا لاحقا بقدرة تشانغ على حل المشكلات بدرجة عالية من الابتكار؛ إذ قالت: «لديه القدرة على رؤية بساطة الأشياء. هذه مَلَكَة لا يتمتع بها الجميع»[52]. لاحقا، وبعد أن أنشأ فريقه الخاص في معهد برود Broad Institute، التابع لمعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا، سمع تشانغ عن كريسبر من أحد المتحدثين في اجتماع المجلس الاستشاري العلمي. وقال متذكرا: «شعرت بالملل، وبينما كان الباحث يتحدث، بحثت عنه في غوغل»[53]. بعد ذلك الاجتماع سافر تشانغ إلى ميامي لحضور مؤتمر، ولكن في أثناء وجوده هناك أمضى وقته في قراءة الأوراق البحثية بشأن تقنية كريسبر وملء دفتر ملاحظاته بأفكار بشأن كيفية استخدامه هذه التقنية لتعديل الجينوم البشري. وقال: «لقد كانت عطلة نهاية أسبوع مثيرة جدا»[54]. فور العودة إلى بوسطن، شرع تشانغ بسرعة في دراسة ما إذا كان يمكن تكييف هذه التقنية لتعديل الخلايا البشرية في المزرعة المخبرية. وفي أوائل العام 2013، نشر النتائج التي توصل إليها، موضحا أنه في مثل هذه الخلايا لا يمكننا تعطيل جين واحد فقط، بل عدة جينات في وقت واحد. الواقع أن تشانغ لم يكن العالِم الوحيد الذي سعى إلى تحقيق هذا الهدف؛ ففي العدد نفسه من مجلة ساينس Science التي نُشر فيها بحث تشانغ، أفاد جورج تشيرش أيضا بأنه تمكن من تحرير الجينات في الخلايا البشرية باستخدام تقنية «كريسبر/كاس9»[55].

وقد أثبتت تقنية تعطيل الجينات في الخط الخلوي عند البشر أهميتها في الكشف عن وظائف تلك الجينات. وأظهر مشروع الجينوم البشري Human Genome Project أن هناك ما يزيد قليلا على 22 ألف جين في جينومنا، لكن فهمنا لوظائفها لايزال فهما ناقصا جدا. ولايزال الأساس الجزيئي لكثير من العمليات الخلوية المهمة بعيدا كل البعد عن الوضوح. لذلك لايزال هناك كثير من العمل الذي يتعين الاضطلاع به لربط جينات معينة بعمليات خلوية محددة. وإحدى طرق الاضطلاع بذلك هو تعطيل الجينات فرادى وتقييم تأثير ذلك في عملية خلوية معينة. لكن قد يستغرق فحص الجينوم بأكمله بهذه الطريقة سنوات عديدة. أما النهج الأكثر فاعلية فهو ما يُطلق عليه بـ «مسح مجمل الجينوم» genome-wide

screen[56]. في مثل هذا المسح، تُزرع الخلايا في الآلاف من «الآبار» الفردية في مصفوفة طبق الاختبار. في كل بئر، يضاف جزيء «كريسبر/كاس9» الذي يمنع التعبير عن جين معين. ونظرا إلى وجود أكثر من 22 ألف جين في الجينوم البشري، فإنه لا بد من فحص عدد مماثل من الآبار. ومن ثم تخضع جميع هذه الآبار لاختبارٍ يحدد دورها في العملية الخلوية المعنية.

هذا المسح - الذي اضطلعت به مجموعة بحثية بقيادة فينغ تشانغ - حدد الجينات المشاركة في تطوير خلايا سرطان الجلد البشري human melanoma - النامية في مزرعة مختبرية- مقاومة ضد العقار «ڤيمورافنيب» vemurafenib، المعروف أيضا باسم «زيلبوراف®» Zelboraf® المُستخدَم لعلاج سرطان الجلد[57]. هذه المقاومة للأدوية هي أحد الأسباب الرئيسة التي تجعل بعض أنواع السرطان تعاود النمو بعد العلاج الأولي الناجح، وهذا يمكن أن يوفر معلومات مهمة تسمح للأطباء بابتكار طرق لمكافحة هذه المقاومة. استخدمت دراسة أخرى بقيادة تشانغ وفيليب شارب، في معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا أيضا، تحرير الجينوم للكشف عن الجينات المشاركة في نشوء الورم في نموذج الفأر. وفقا لشارب، من المهم دراسة السرطان في حيوان حي لأن «تطور الورم هو مجموعة معقدة جدا من العمليات، أو من المراحل المميزة، التي تتحكم فيها شبكات الجينات»[58].

كان هدف الدراسة هو تحديد الجينات المشاركة في الورم الخبيث، أي عملية هرب الخلايا الخبيثة من أنسجتها الأصلية وتنقلها في جميع أنحاء الجسم عبر الدم، ناشرة السرطان أينما تذهب. في البداية استُخدِم تحرير الجينوم لتعطيل الجينات الموجودة في خلايا الرئتين عند فئران مستزرعة؛ حيث طُبق ذلك على الجينوم بأكمله (انظر الشكل 5-4). ثم حُقنت هذه الخلايا في فئران حية، وفي بعض الحالات أدى ذلك إلى ظهور أورام نقيلية metastatic tumours. وبعزل هذه الأورام وسلسلة جينوماتها، كان من الممكن تحديد الجينات التي قُضي عليها وحُدد دور هذه الجينات في انتقال الورم metastasis. ويعتقد تشانغ أن هذه الدراسة «تمثل خطوة أولى نحو استخدام «كاس9» لتحديد الجينات المهمة في السرطان والأمراض المعقدة الأخرى»[59].



الشكل (5-4): مسح نطاق الجينوم للجينات المشاركة في انتقال الأورام إلى الرئتين

جينات موجهة من بعد

في هذه الدراسات، استُخدِم تحرير الجينوم لتعطيل الجينات. ولكن يمكن أيضا استخدام الطريقة نفسها لإدخال تغييرات أكثر دقة، مثل تعديل حمض أميني واحد في مثل تلك الحالات التي تؤدي إلى أمراض في البشر، أو إضافة واسمة فلورية. رأينا في الفصل الثاني كيف يمكن إدخال مثل هذه التعديلات الجينية الدقيقة في جينوم فأر، وذلك باستخدام الخلايا الجذعية الجنينية كوسيط. ولكن، باستخدام تحرير الجينوم، من الممكن إضافة جين في فأر بخطوة واحدة، بمجرد إدراج جزء من حمض نووي مشابه لمنطقة الجين المراد تعديله[60]. ومقارنة بالعمليات المعقدة المطلوبة في طريقة الخلايا الجذعية الجنينية ES cell method، فإنه يمكن صنع جزء من الحمض النووي في غضون ساعات باستخدام جهاز توليف الحمض النووي DNA synthesizer. على هذا النحو، فإن تقنية «كريسبر/كاس9» تمكننا من توليد فئران بجينات معطلة أو مضافة وبسرعة لدراسة الدور الوظيفي لجينات معينة في نموذج حيواني كامل. لذا، في حين أن الفئران العادية، سواء تلك التي تحتوي على جينات معطلة أو التي تتضمن جينات مُضافة، والتي أُنتجت باستخدام تقنية الخلايا الجذعية الجنينية ES تستغرق عادة 18 شهرا، وتصل تكلفتها إلى 20 ألف دولار، فإننا، وفقا لدوغلاس مورتلوك Douglas Mortlock، خبير الفئران المعدلة

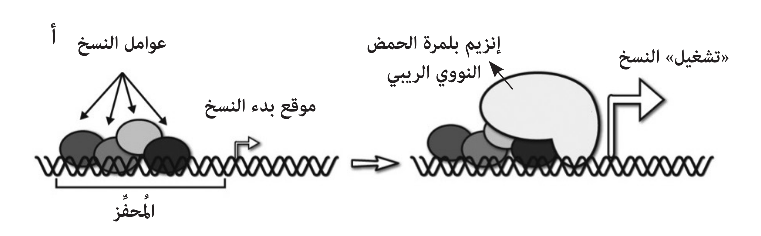
وراثيا في جامعة فاندربيلت Vanderbilt University، «نستطيع الآن ضخ هذه المواد داخل أجنة الفئران، وبعد ثلاثة أسابيع تولد فئران لديها الطفرة المطلوبة... وذلك بتكلفة 3 آلاف دولار أو أقل. إنه أمر مذهل»[61].

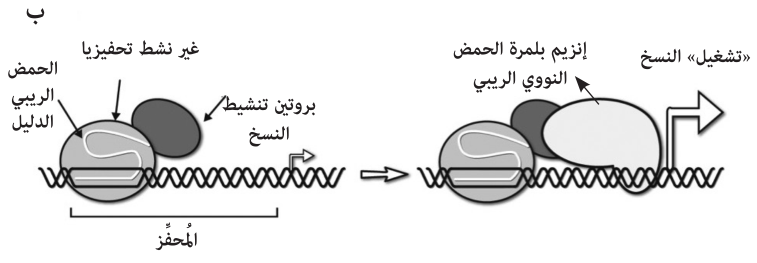
بيد أن أحد الجوانب المثيرة للاهتمام على نحو خاص في تعديل الجينوم هو أن نطاق الاستخدامات المحتملة يتجاوز النتائج القياسية لتعطيل جين أو إضافة جين في الخلايا أو الحيوانات بأكملها. لذا، في تقنية «كريسبر/كاس9»، فإن القدرة على توجيه إنزيم «كاس9» إلى تسلسل معين في الجينوم قد فتحت إمكانات تتجاوز مجرد تعطيل الجين أو تعديل خصائص مُنتَج البروتين الخاص به. بدلا من ذلك، يمكن أيضا استخدام القدرة على موضعة إنزيم «كاس9» وفق طريقة تعتمد على التسلسل لتشغيل الجينات أو إيقافها بدقة. في هذه الحالة، بدلا من التصرف كمقص، تعمل تقنية «كريسبر/كاس9» مثل مفتاح تقليل الإضاءة dimmer switch. لفهم كيفية تحقيق ذلك، يجدر النظر بمزيد من التفصيل في كيفية التعبير عن الجينات.

البروتينات المنظمة للجينات المعروفة باسم عوامل النسخ transcription factors تنظم الجينات في الكائنات الحية المتباينة من البكتيريا إلى البشر[62]. ترتبط هذه البروتينات بتسلسلات الحمض النووي التنظيمي المجاور للجين (تلك التي تدعى بمحفزات الجين gene promoter)، ومن ثم تؤثر في نشاط إنزيم بلمرة الحمض الريبي RNA polymerase الذي ينتج الحمض النووي الريبي المرسال الذي يعمل باعتباره وسيطا بين الجين ومنتج البروتين الخاص به (انظر الشكل 6-4 أ). ولما كان كل جين يُتحكم فيه من خلال عدد كبير من التسلسلات التنظيمية، والتي يمكن أن تُنشط إنزيم البلمرة أو تثبطه، فإن هذا يسمح بمستوى رائع من التحكم اعتمادا على عوامل النسخ الموجودة في أي نوع من الخلايا.

عموما، تشتمل التركيبات الجينية المستخدمة في إنشاء فأر قياسي معدل وراثيا على تسلسل حمض نووي تنظيمي مُجاور للجين الذي يرتبط بعامل نسخ مُحفز فعال وقوي، وهذا يضمن أن الجين سيعمل على الدوام. بدلا من ذلك، يمكن تصميم الفأر المعدل وراثيا بحيث ترتبط المنطقة التنظيمية بعامل النسخ فقط عندما يُحقن الفأر بمادة كيميائية معينة، مما يسمح بالتحكم العكسي في التعبير الجيني عند الحيوان[63]. ومن قيود هذه الطريقة أن الجين المتحور transgene يكون عبارة عن

جين أجنبي مغروس على نحو عشوائي في الجينوم. لكن تحرير الجينوم يمكننا من التحكم على نحو عكسي في التعبير عن جينات الخلية. يوجه الحمض الريبي الدليل نسخة من «كاس9» مصممة ليس لقص الحمض النووي، بل لجذب عامل نسخ معين إلى موقع محدد في الجينوم (انظر الشكل 6-4 ب). وفي حين أن إحدى طرق هذه التقنية تستخدم عامل النسخ الذي يمكن أن يكون مُحرضا على الارتباط بفعل مادة كيميائية محقونة في الفأر، فقد تكون هناك طرق محتملة أخرى لتشغيل التعبير الجيني أو إيقافه. إحدى هذه الطرق عبارة عن خليط بين تقنية البصريات الوراثية التي تناولناها في الفصل الثالث وتقنية «كريسبر/كاس9».

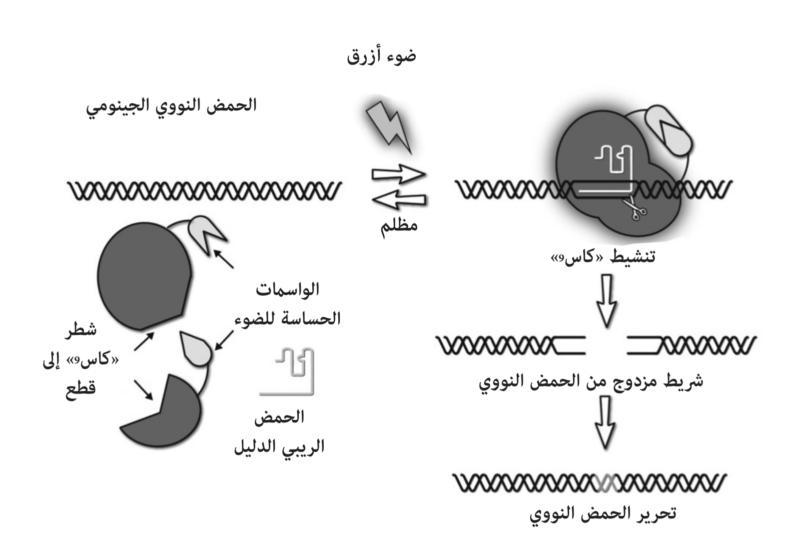




الشكل (6-4): تنظيم التعبير الجيني بعوامل النسخ و«كاس9»

أظهر فريق موريتوشي ساتو Moritoshi Sato بجامعة طوكيو University of Tokyo أخيرا كيف يمكن استخدام الضوء لتنظيم تحرير الجينوم باستخدام «كريسبر/كاس9». إذ يرى ساتو أن أحد قيود تقنية «كريسبر/كاس9» التقليدية هو أن «كاس9 الحالي لا يسمح لنا بتعديل جينوم مجموعة فرعية صغيرة من الخلايا في الأنسجة، مثل الخلايا العصبية في الدماغ... لقد كنا مهتمين بتطوير أداة قوية تمكننا من التحكم المكاني والزمني في تعديل الجينوم»(64). لتحقيق ذلك، شطر ساتو وزملاؤه «كاس9» إلى نصفين غير نشطين، كل منهما مزود بواسمات حساسة للضوء.

عندما يُعبرَّ عن النصفين في خلية بوجود الحمض الريبي الدليل، فإنهما يكونان غير قادرين على تحرير الجين المُستهدَف؛ ولكن، عندما يُسلط الضوء الأزرق على الخلية، يتحد النصفان لتشكيل إنزيم نشط يقص الحمض النووي (انظر الشكل 4-7). أثارت هذه الدراسة إعجاب بول كنوبفلر Paul Knoepfler، البيولوجي من جامعة كاليفورنيا، بمدينة ديفيس، الذي قال إن «هذا نظام جديد فعال للتحكم الدقيق جدا في تعديل الجينات باستخدام الضوء»[65]. وعلى الرغم من أنه اختُبر فقط في الخلايا في المزرعة المخبرية، فإنه نظرا إلى سرعة تطور تقنيات تحرير الجينوم فإن الأمر بالتأكيد ليس إلا مسألة وقت فقط قبل أن يُطور تطبيق مثل هذه الطريقة في نموذج خاص بالفئران. في مثل هذا النموذج يمكن، مثلا، أن تُستخدم تلك الطريقة لتعطيل جينات معينة - بدقة - في خلايا معينة في الدماغ. قد تتضمن النسخة المعدلة استخدام «كاس9» مُنشط بالضوء قادر على تنظيم التعبير الجيني. ويمكن أن يكون التأثير قابلا للانعكاس، فبمجرد إطفاء الضوء، سينفك نصفا «كاس9» أحدهما عن الآخر ويتوقف الجين المستهدف عن التعبير.



الشكل (4-7): التحرير الجيني بالتنشيط بالضوء

الواقع أن هذه مجرد واحدة من الطرق التي سنتمكن بها من التحكم في التعبير الجيني من بعد قريبا. استخدمت دراسة بقيادة جيفري فريدمان Jeffrey Friedman من جامعة روكفلر Rockefeller University، وجوناثان دورديك Jonathan Dordick من معهد رنسلير بوليتيكنيك Rensselaer Polytechnic Institute، في تروي بولاية نيويورك، مجالا مغناطيسيا لتنشيط التعبير عن الجين في فأر حي[(66)]. فقد هندس الباحثون فئرانا تعبر عن نوع من الإنسولين الذي ينشط في وجود إشارات الكالسيوم. كما صُممت تلك الفئران لكي نعبر عن بروتين مسامي pore protein – وهو قناة «الكاتيون المحتملة للمستقبلات العابرة V1» transient receptor potential cation channel V1، (اختصارا: القناة TRPV1) - على أسطح أغشية الخلايا، مما يسمح بدخول الكالسيوم إلى خلاياها ولكن فقط استجابة لجهاز مغناطيسي. وعندما وضعت الفئران في مجالٍ مغناطيسي، عُثر على الإنسولين في الدم. يعتقد دورديك أن هذه الطريقة هي عبارة عن «تقدم كبير في التحكم بالتعبير الجيني من بعد، لأنه لا ينطوي على تدخل جراحي، وقابل للتكييف بسهولة. ليس عليك إدخال أي شيء - لا أسلاك، ولا أنظمة ضوئية - فقط تُدخل الجينات بالعلاج الجيني»[(67)]. وعلى الرغم من أنه في هذه الحالة استُخدمت طريقة غير مباشرة، فإننا قد نرى قريبا حالة يصبح فيها المجال المغناطيسي هو الذي يتولى مباشرة تنشيط الجين الذي صُمم وراثيا للاستجابة لبروتين تنظيمي.

مشكلات براءات الاختراع

هناك أمر يتفق عليه رواد «كريسبر/كاس9» ألا وهو أهمية أبحاث العلوم الأساسية. لذلك شددت جينيفر دودنا على أن العلماء في كثير من الأحيان «لا يشرعون في بحثٍ ما آخذين في الاعتبار هدفا عمليا يتجاوز هدف فهم كيفية عمل الأشياء... كانت فكرة دراسة جهاز المناعة البكتيري، ودراسة كيفية تعامل البكتيريا مع العدوى الفيروسية مشروعا ممتعا ورائعا، لكن لم أتوقع مطلقا أنه سيؤدي إلى شيء من هذا القبيل»[(68)]. وعلى الرغم من أن إيمانويل شاربينتييه تعترف بأهمية وجود «نوع ما من الفرضية الكبرى أو الاتجاه أو الاهتمام» في البحث العلمي عموما، فإنها تعتقد أن هذا الاكتشاف يُظهر أنك «في بعض الأحيان تصطدم بحائط

ما، فهناك مكونات معينة تريد تجميعها بطريقة ربما لا تكون منطقية ولكنك تريد حقا الاضطلاع بذلك. في مثل هذه الحالات، يحتاج العلماء إلى الدعم ليكونوا قادرين على إجراء بعض التجارب المجنونة لمعرفة إلى أين قد يصلون»[69].

ولكن على الرغم من أصوله المنبثقة من الأبحاث الأساسية، فقد أدت الإمكانات العملية الكبيرة لتحرير الجينوم على صعيد الطب والزراعة إلى حدوث نزاعات بين مختلف الباحثين المشاركين في اكتشاف «كريسبر/كاس9» بشأن من كان له الدور الأكبر، ومن ثم من هو الأحق في المطالبة ببراءة اختراع هذه التكنولوجيا. برزت أولى بوادر مثل هذه التوترات في أبريل 2014 مع ورود أنباء عن انقسام دودنا وشاربنتييه إلى فريقين متنافسين. لذلك أنشأت شاربنتييه اتحادا يسمى كريسبر ثيرابيوتيكس CRISPR Therapeutics شمل كريج ميلو المكتشف المشارك لتقنية تدخل الحمض النووي الريبي المذكورة في جزء «الحياة في طبق»، وقد وعد أحد أصحاب رأس المال الاستثماري venture capitalists كريسبر ثيرابيوتيك بـ 25 مليون دولار لتسويق الاختراع للاستخدام الطبي. في غضون ذلك، انضمت دودنا إلى فينغ تشانغ وجورج تشيرش في تشكيل اتحاد منافس يسمى إديتاس ميديسين Editas Medicine، وبرأسمال استثماري بقيمة 43 مليون دولار مرصودة لتطوير تلك التكنولوجيا للأغراض الإكلينيكية[70].

فيما بعد، قطعت دودنا علاقتها بإديتاس، وركزت جهودها على شركة أخرى، تسمى كاريبو بيوسينسيس Caribou Biosciences[71]. وسبب الانقسام هذا كان الصراع بشأن براءات الاختراع، حيث قدم فينغ تشانغ طلبا ادعى فيه أنه كان أول من طور تقنية تعديل الجينوم[72]. ولكن، ألا يظهر التسلسل الزمني للاكتشاف كما سردناه في جزء «قص كريسبر» أن دودنا وشاربنتييه لم تكتشفا الآلية الأساسية لـ «كريسبر/كاس9» فقط، بل أدركتا أيضا إمكاناته كأداة لتحرير الجينوم؟ من المؤكد أن هذا هو رأي اللجنة التي منحت لكل واحدة من العالمتين جائزة الإنجاز العلمي الخارق Breakthrough Prize في نوفمبر 2014. أُنشئت هذه الجوائز، التي تبلغ قيمتها 3 ملايين دولار، أي ضعف قيمة جائزة نوبل، من قبل يوري ميلنر Yuri Milner، رائد الأعمال الروسي الذي انسحب من درجة الدكتوراه في الفيزياء لتحقيق مليار دولار من خلال الاستثمار في شركات الإنترنت، ومارك زوكربيرغ

Mark Zuckerberg الشهير من فيسبوك، وسيرجي برين Sergey Brin المؤسس المشارك لغوغل Google، وجاك ما Jack Ma قطب الإنترنت الصيني[73].

ولكن يبدو أن تشانغ عازم على تحدي فكرة أن مساهمته في اكتشاف تحرير الجينوم كانت ثانوية. ودعما لهذه المطالبة، رد روبرت ديسيمون Robert Desimone - الذي يرأس معهد ماكغفرن لأبحاث الدماغ McGovern Institute for Brain Research، حيث عُين فينغ - أخيرا على تقرير مجلة «الإيكونوميست» The Economist بشأن كيفية اختراع تقنية «كريسبر/كاس9». إذ كتب في رسالة إلى المجلة قائلا إن ورقة دودنا وشاربنتييه درست «بروتينا منقى في أنبوب اختبار: لا يحتوي على خلايا ولا جينومات ولا يتطلب تحريرا. بدلا من ذلك، سلطت الورقة الضوء ببساطة على احتمال أن يكون تحرير الجينوم ممكنا»[74]. كما أصدر معهد برود - التابع لمعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا، حيث يعمل تشانغ أيضا - بيانا قال فيه إن المعهد «لم يكن أول من قدم طلب براءة اختراع لتقنية كريسبر. ولكن المعهد كان أول من قدم براءة اختراع وصفت اختراعا فعليا – مقدما بيانات تجريبية تتعلق بطريقة ناجحة لتحرير جينوم الثدييات»[75]. في هذه الأثناء، في يناير 2016، تعرض إريك لاندر Eric Lander - رئيس معهد برود - لانتقادات بسبب مقالة مراجعة نقدية كتبها لمجلة «الخلية» Cell بعنوان «أبطال كريسبر». على الرغم من أن المقال كان من المفترض أن يكون عرضا موضوعيا لتاريخ تحرير الجينوم، فإن بعض النقاد جادلوا بأنه حَرَف تاريخ كريسبر لمصلحة مساهمة فينغ تشانغ، إذ وصفها مايكل آيزن Michael Eisen، الأستاذ في جامعة كاليفورنيا بمدينة بيركلي، بأنها «تجسد أبغض أشكال الدعاية العلمية» كما أنها «محاولة متعمدة لتقويض مطالبات دودنا وشاربنتييه ببراءة الاختراع وجدارتهما بالجائزة»[76].

قد يكون الجدل الدائر حول هذا النزاع أحد العوامل وراء الفشل في منح جائزة نوبل لاكتشاف «كريسبر/كاس9» في أكتوبر 2015. فقد رجحت مؤسسة تومسون رويترز Thomson Reuters Corporation أن تفوز دودنا وشاربنتييه بجائزة الكيمياء، ولكن بدلا من ذلك ذهبت إلى توماس ليندال Tomas Lindahl وبول مودريتش Paul Modrich وعزيز سانجار Aziz Sancar، لأبحاثهم بشأن آليات إصلاح الحمض النووي[77]. الواقع أنه سيكون من غير المعتاد جدا منح جائزة نوبل

لاكتشاف حديث مثل «كريسبر/كاس9»، وإن كان من المحتمل أن لجنة نوبل فضَّلت انتظار التوصل إلى حل واضح لدور كل فرد في هذا الاكتشاف[78]. وتأكيدا لمخاوف بعض كبار علماء الوراثة بشأن معركة براءات الاختراع الحالية، لفت جون سولستون John Sulston - الحائز جائزة نوبل، والذي أدى دورا رئيسا في مشروع الجينوم البشري - الانتباه إلى مخاطر تسجيل براءات الاختراع لتقنيات أساسية مثل تقنية تحرير الجينوم. إذ قال «هذه ليست مجرد وجهة نظر فلسفية». الواقع أن هذا النوع من التحكم الاحتكاري من شأنه أن يكون ضارا بالعلم، والمستهلكين، والأعمال التجارية، لأنه يزيل عنصر المنافسة[79].

الواقع أن السرعة نفسها التي تتطور بها تقنية تحرير الجينوم «كريسبر/كاس9» قد تكون بمنزلة العامل الذي قد يعرقل محاولات احتكار ملكية التكنولوجيا. وهكذا، خلص تقرير حديث إلى أنه «بالنظر إلى وتيرة الابتكار في تحرير الجينات، فإن المعارك القانونية اليوم قد تتمخض في نهاية المطاف عن جدوى ضئيلة. إذ اخترعت بالفعل إصدارات محسنة من «كريسبر/كاس9»، ومن المرجح أن تنشأ طرق جديدة تماما»[80]. وبالفعل، تكشف الدراسات الحديثة لأنظمة «كريسبر» الطبيعية عن مجموعة واسعة من الأنواع المختلفة. وقد يؤدي استغلال هذا التنوع إلى تقنيات تحرير جينوم أكثر فعالية، أو يفتح الطريق أمام تطبيقات لم يفكر فيها أحد بعد. وتقول دودنا: «يمكنك أن تتخيل أن العديد من المختبرات - بما في ذلك مختبراتنا - منشغلة بالبحث عن التنويعات الأخرى وكيفية عملها. لذا تابعوا الموضوع»[81].

خطوة أبعد من اللازم؟

في حين أن الجدل بشأن من يجب أن يجني الفوائد التجارية لـ «كريسبر/كاس9» كان أحد مصادر النزاع، كانت القضية الأكثر أهمية في نظر الجمهور هي خبر استخدام العلماء «كريسبر/كاس9» من أجل تعديل جينوم جنين بشري لأول مرة في التاريخ (انظر اللوحة 2). ظهر هذا الخبر للمرة الأولى على شكل شائعة. وفي 12 مارس 2015 نشرت مقالة في مجلة «نيتشر» بقلم إدوارد لانفير Edward Lanphier - رئيس شركة سانغامو بيوساينسيس Sangamo BioSciences ورئيس تحالف الطب التجديدي Alliance for Regenerative Medicine - بالتعاون

مع أربعة مؤلفين مشاركين، جميعهم خبراء في مجال تحرير الجينوم. ناشدت هذه الورقةُ العلماءَ عدم استخدام «كريسبر/كاس9» لتعديل الأجنة البشرية، ولا حتى لأغراض البحث[82]. واتضح أن لانفير والمؤلفين المشاركين معه قد سمعوا أن علماء لم تُحدد هويتهم قد استخدموا بالفعل هذه التقنية لإنشاء أجنة بشرية معدلة وراثيا ويسعون إلى نشر نتائج أبحاثهم. عادة، عندما تقدم ورقة إلى مجلة أكاديمية، فإنها تُرسل إلى الخبراء العلميين الذين يرسلون بدورهم تعليقات وتوصيات بشأن ما إذا يجب نشر الدراسة أم لا[83]. في هذه العملية «التي يتولى فيها الأقران مسألة المراجعة»، يظل المراجعون مجهولين بالنسبة إلى الباحثين المتقدمين بالأوراق البحثية، كما لا ينبغي لهم أن يكشفوا لزملائهم أو أصدقائهم أنهم يراجعون دراسة معينة. ولكن في هذه الحالة، شعر المراجعون بوضوح أنه ينبغي دق ناقوس الخطر حرصا على المصلحة العامة.

كانت الدعوة إلى «التعليق الطوعي» voluntary moratorium لمحاولات استخدام تحرير الجينوم لتعديل الأجنة البشرية أوجه شبه واضحة مع الأجواء السائدة في الفترة التي سبقت مؤتمر أسيلومار في العام 1975. في ذلك الوقت، كما رأينا في الفصل الثاني، فإن المخاوف بشأن سلامة تقنية الحمض النووي المأشوب الجديدة أدت إلى وقف أي تطوير إضافي للتكنولوجيا حتى تُناقش المخاطر المحتملة والاتفاق على إرشادات السلامة. ولكن، في حين وافق بعض العلماء على دعوة لانفير إلى تعليق الأبحاث، كان البعض الآخر أقل اقتناعا. وجادل لانفير نفسه قائلا «نحن بشر، ولسنا جرذانا معدلة وراثيا. ونحن نعتقد أن هناك مشكلة أخلاقية أساسية في عبور الحدود وتعديل الخط الجنسي germ line عند الإنسان»[84]. بيد أن جورج تشيرش كان أكثر تحفظا في أفكاره بشأن التطورات الأخيرة، إذ قال إنه يجب أن يكون هناك تعليق لتحرير الأجنة، ولكن فقط «حتى تُوضح مشكلات السلامة ويكون هناك إجماع عام على أنه لا بأس في متابعة الأبحاث»[85].

وفي 22 أبريل 2015 نُشرت الدراسة التي كانت المحور الرئيس للشائعات في مجلة مغمورة نسبيا تُعرف باسم «البروتين والخلية» Protein & Cell – بعد توارد أخبار رفضها من قبل المراجعين لكل من دوريتي «نيتشر» و«ساينس» وذلك لـ «دواعٍ أخلاقية» - وصار من الممكن أخيرا تفحص ما حُقق بالتفصيل[86]. قاد الدراسة جانجو

هوانغ Junjiu Huang، من جامعة سن يات سين Sun Yat-Sen في الصين، وكشف التقرير عن أن هوانغ وفريقه قد استخدموا «كريسبر/كاس9» لتصحيح عيب جيني يسبب مرض الثلاسيميا بيتا β-thalassaemia، وهو من اضطرابات الدم التي قد تؤدي إلى الموت[87]. الخلل يصيب جين بيتا-غلوبين β-globin، والذي يرمز لأحد مكونات بروتين الهيموغلوبين الذي يحمل الأكسجين في الدم.

في محاولة لمواجهة الاعتراضات الأخلاقية المحتملة، استخدم هوانغ وفريقه أجنة مولدة من اتحاد عرضي لحيوان منوي ببويضة واحدة؛ وحُصل على مثل هذه الأجنة من عيادة إخصاب أطفال أنابيب (IVF) محلية، والتي عادة ما يُتخلص منها[88]. يمكن أن تمر هذه الأجنة عبر مراحل النمو الأولى، ولكنها لا تصل أبدا إلى مرحلة ولادة حية. أظهرت هذه الدراسة أن تقنية «كريسبر/كاس9» يمكنها تصحيح الخلل الجيني، ولكن بكفاءة ودقة منخفضتين. لذلك لم تنجح إلا في تعديل جينات عدد صغير فقط من الأجنة المعالجة، وكان هناك أيضا عدد من التأثيرات «غير المستهدفة» off-target على الجينات الأخرى في الجينوم. يقول هوانغ «إذا كنت ترغب في القيام بذلك في أجنة طبيعية، فعليك أن تكون قادرا على تحقيق نجاح يصل إلى 100 في المائة تقريبا. لهذا السبب توقفنا. فمانزال نعتقد أن هذه التقنية غير ناضجة بعد»[89]. ولكن يبدو أن جورج تشيرش أقل اقتناعا بهذا الرأي؛ إذ أشار إلى أن الباحثين الصينيين لم يستخدموا أحدث طرق «كريسبر/كاس9»، وأنه كان من الممكن تجنب عديد من مشكلات الكفاءة والدقة لو أنهم استخدموها[90].

بعد نشر الورقة، ظل العلماء منقسمين بشدة بشأن حكمة السعي إلى تطبيق تحرير الجينوم على الأجنة البشرية. وفي رأي إدوارد لانفير، فإن هذه النتيجة «تؤكد ما قلناه من قبل: نحن بحاجة إلى إيقاف هذه الأبحاث مؤقتا، والتأكد من إطلاق نقاش واسع النطاق بشأن الاتجاه الذي نتوجه نحوه»[91]. ولكن جورج ديلي George Daley، عالم أحياء الخلايا الجذعية من جامعة هارفارد يؤيد تحرير الأجنة البشرية لأغراض البحث. وهو يعتقد أن استخدام تحرير الجينوم لتعديل جينومات الأجنة البشرية المزروعة في مزرعة مختبرية يمكن أن يستخدم لدراسة دور بعض الجينات في مراحل النمو المبكرة. ويقول «لا يمكن معالجة بعض الأسئلة المتعلقة بمراحل النمو البشرية المبكرة إلا من خلال دراسة الأجنة البشرية»[92].

في غضون ذلك انقسم فلاسفة الأخلاق بالتساوي بشأن هذه المسألة. يقول جون هاريس، عالم الأخلاقيات البيولوجية bioethicist من جامعة مانشستر، إنه على الرغم من أن الأداء الضعيف لهذه التقنية في دراسة هوانغ «يُفترض أن يمثل تحذيرا صارما لأي ممارس يعتقد أن هذه التكنولوجيا جاهزة للاختبار لاستئصال جينات المرض»، فإنه يعتقد أن استخدام هوانغ للأجنة غير القابلة للحياة «ليس أسوأ مما يحدث في الإخصاب في أنابيب الاختبار طوال الوقت»[93]. ولكن، تخشى تيتسويا إيشي Tetsuya Ishii، أستاذة الأخلاقيات البيولوجية في جامعة هوكايدو باليابان Hokkaido University، أنه إذا أصبح تعديل الجينوم للأجنة البشرية مسموحا به باعتباره شكلا من أشكال الطب الوقائي preventative medicine، فقد يكون ذلك بداية «منحدر زلق نحو تصميم الأطفال في البلدان التي لا يوجد فيها قوانين صارمة»[94].

الواقع أن هذه القضايا لا تمثل وحدها الجوانب المثيرة للجدل بشأن تحرير الجينوم. ثمة مسألة أخرى من المحتمل أن تثير جدلا في المستقبل وهي ما إذا كان يمكن استخدام هذه التقنية بأمان وفعالية بوصفها شكلا من أشكال العلاج الجيني لعلاج الأمراض عند البالغين. ولكن هناك أيضا حقيقة أن تعديل الجينوم من المحتمل أن يكون له تأثير كبير في الزراعة، إذ يمكن استخدامه ليس فقط لإنشاء أنواع جديدة من المحاصيل المعدلة وراثيا، ولكن أيضا الحيوانات المعدلة وراثيا. وفي المُحصلة، يُطرح سؤال ما إذا كان تعديل الجينوم - في المستقبل - قد يكون طريقة مشروعة «لتعزيز» النوع البشري. على سبيل المثال، يعتقد جون هاريس أنه «إذا كنا قادرين على أن نصبح أكثر مقاومة للأمراض، أو أكثر مقاومة للإصابة، على نحو يؤدي إلى تحسين قوتنا المعرفية، وزيادة متوسط العمر المتوقع لدينا، فأنا لا أفهم سبب عدم اضطلاعنا بذلك»[95].

من الواضح أنه يجب تفحص هذه الأسئلة بالتفصيل، وهذا بالضبط ما سأفعله في الفصول التالية. ولكن في الوقت الذي يُفترض أن يسعى الطب في المحصلة إلى تأمين العلاج والشفاء، لا يسعنا إلا أن نأمل في تطوير مثل هذه العلاجات على أساس الفهم الصحيح لجسم الإنسان، سواء من حيث الوظيفة الطبيعية وأيضا عندما يكون مصابا بحالة مرضية. وفي السعي إلى التوصل إلى هذا الفهم، شكل توافر

الأنواع الأخرى التي يمكن أن تعمل كـ «كائنات نموذجية» لدراسة صحة الإنسان والمرض جانبا جوهريا في العلوم الطبية الحيوية. لذا، كخطوة أولية في هذه المناقشة بشأن تطبيقات تحرير الجينوم، يجب أن ننتقل إلى النظر في الطرق المتنوعة التي تكون بها هذه التكنولوجيا أدوات تحويلية في دراسة مثل هذه الكائنات الحية النموذجية، سواء الكبيرة منها أو الصغيرة.

5

نماذج العام القادم

«بينما تعتمد القوارض على نحو أساسي على الرائحة للعثور على طريقها، فإن الرئيسيات، بما في ذلك البشر، تعتمد على نحو أكبر على الإشارات البصرية»

كان استخدام الأنواع الحية الأخرى لنمذجة صحة الإنسان والمرض أمرا أساسيا في العلوم الطبية الحيوية منذ نشأتها. في وقت مبكر من القرن السابع عشر استخدم وليام هارفي William Harvey الكلاب لإثبات الدورة الدموية. واليوم، فإن إجراء مثل هذا التشريح والكائن لايزال على قيد الحياة يبدو عملا بربريا، حيث يجري إحداث فتحة في أجساد الحيوانات وهي تتلوى من الألم على طاولة العمليات، من دون مخدر أو مسكنات لتخفيف محنتها[1]. وحاليا في بريطانيا تخضع جميع التجارب على الحيوانات الحية - سواء كانت تنطوي على جراحة أو إجراء التجارب على فأر معدل وراثيا يقضي حياته كلها تحت المراقبة في قفص وقد لا يخضع أبدا لأي إجراءات جراحية باضعة - للوائح الصارمة لترخيص وزارة

الداخلية[2]. كما يجب أيضا استخدام مخدر أو مسكنات للألم حيثما أمكن ذلك للتخفيف من ألم الحيوانات، على الرغم من أن هناك تجارب يكون فيها الهدف الأساسي من التجربة هو دراسة استجابة للألم. ثمة لوائح مماثلة تُطبق على الأبحاث التي تُجرى على الحيوانات في الولايات المتحدة الأمريكية واليابان وأستراليا والصين ودول أخرى[3]. على الرغم من هذه الإرشادات، ونظرا إلى أن معظم الناس حساسون لمعاناة المخلوقات الأخرى، فليس من المستغرب أن التجارب على الحيوانات لاتزال مثيرة للجدل.

ولكن، إذا أردنا حقا أن نفهم كيف يعمل جسم الإنسان، وماذا يحدث عندما تسوء الأمور في المرض، فستظل التجارب على الحيوانات ذات أهمية مركزية في الأبحاث الطبية الحيوية[4]. أما معارضو مثل هذه التجارب فغالبا ما يشيرون إلى بدائل مثل التحليل الكيميائي الحيوي الذي يُجرى في أنبوب اختبار، أو دراسة الخلايا في المزرعة المخبرية، أو نمذجة العمليات الجسدية على الحاسوب. الواقع أن هذه الأساليب تشكل جزءا أساسيا من الأبحاث الطبية الحيوية؛ لذلك، على سبيل المثال، أ جريت أنا وزملائي ما يزيد على نصف دراساتنا الحديثة بشأن الأساس الجزيئي لإشارات الكالسيوم على الخلايا في مزرعة مختبرية[5]. ولكن عند البحث في بيولوجيا القلب أو الكبد أو الدماغ، من المستحيل الحصول على صورة للتعقيد الحقيقي لهذه الأعضاء من مثل هذه الدراسات. وهذا يعود إلى أن بنية الأعضاء، والطريقة التي تتفاعل بها أنواع الخلايا المختلفة في تلك البنية، أثبتت حتى الآن أنه لا يمكن تقليدها بدقة في مزرعة مختبرية[6]. هذه هي الحال على نحو خاص بالنسبة إلى الدماغ، الذي يحتوي على مليارات الخلايا، التي توجد ضمن مئات الأنواع المختلفة من الخلايا، وتتصل فيما بينها بواسطة تريليونات الوصلات العصبية nerve connections؛ على الرغم من أن الطرق التي يمكن بها دراسة الدماغ - كما سنستكشف في الفصل الثامن - قد تتغير مع التطورات الجديدة في أبحاث الخلايا الجذعية البشرية. ولعل سببا آخر لعدم قدرة الخلايا المُستزرَعة على محاكاة تعقيد عديد من العمليات التي تحدث في حيوان حي هو أن الأعضاء تتواصل بعضها مع بعض وبقية الجسم بالهرمونات وعوامل النمو والمواد الكيميائية الأخرى.

بالطبع، يجب بالضرورة ألا تشمل التجارب التي تُجرى على الحيوانات استخدام الثدييات. فكثير من معرفتنا بآليات تشغيل الجينات أو إيقاف تشغيلها جاءت في الأصل من دراسات البكتيريا[7]، في حين أن الجينات التي تنظم «دورة الخلية» cell cycle - وهي العملية التي تتكاثر بها الخلايا وتنقسم - تعرفنا عليها أساسا في الخميرة[8]. رأينا في الفصل الأول كيف وضعت دراسات ذباب الفاكهة أساسَ علم الوراثة الحديث، وكيف، في الآونة الأخيرة، عزَّز هذا الكائن فهمنا لمراحل نمو الجنين، خصوصا الجهاز العصبي والدماغ. كما كانت الدودة الخيطية nematode worm المتواضعة ذات أهمية كبيرة في هذا الصدد. إذ حددت الدراسات التي أُجريت على الديدان الخيطية ظاهرة موت الخلايا المُتحكم به controlled cell death، أي العملية التي تنتحر بها الخلايا، وهي مهمة في النمذجة الدقيقة للجنين في أثناء النمو والوقاية من السرطان في سن البلوغ[9]. وكما رأينا في الفصل الثالث، كانت سمكة الزرد أيضا كائنا مهما في دراسة مراحل النمو الجنينية[10].

ولعل السبب الذي يجعلنا نتوصل إلى أفكار مهمة من دراسة هذه الكائنات المختلفة هو أن كل الحياة تطورت من المخزون الجيني الأصلي genetic stock نفسه، وأيضا لأن التطور ينطوي على نزعة محافظة بالفطرة. إنه يميل إلى تكييف ما هو موجود بالفعل، بدلا من تشكيل الأشياء بالكامل من جديد، مما يؤدي إلى وجود درجة ملحوظة من التشابه بين عديد من العمليات التي تحدث في مثل هذه الكائنات الحية وتلك الموجودة في جسم الإنسان[11].

أسباب دراسة أشكال الحياة غير الثديية هذه هي أخلاقية وعلمية على حد السواء. من الناحية الأخلاقية، إجراء تجارب على الكائنات الحية «الأدنى» يُعتبر أكثر قبولا إذ إن جهازها العصبي أقل تطورا، ولذلك يشيع اعتقاد أنها أقل شعورا بالألم أو الضيق. إلى حد ما هذا حكم شخصي. ففي بريطانيا لم يصبح الحصول على ترخيص لدراسة أسماك الزرد أو الضفادع لازما إلا في منتصف العام 1980، ربما لأن الدراسات التي تُجرى على الحيوانات المكسوة بالفرو من ذوات الدم الحار مثل الفئران تستقطب اهتماما أكبر من تلك التي تُجرى على ذوات الدم البارد اللزجة. بيد أن الضفادع والأسماك كائناتٌ حية معقدة، وهناك اعتراف متزايد بضرورة التعامل معها بطرق تقلل من أي ألم أو ضيق قد تعانيه هذه

الحيوانات. ولاتزال دراسات الأنواع اللافقارية invertebrate species - باستثناء الأخطبوط - لا تتطلب ترخيصا[12].

وللأنواع اللافقارية أيضا سمات تجعلها مهمة لأغراض البحث[13]. فتُعتبر ذبابة الفاكهة والديدان، بفضل أعمارها القصيرة والأعداد الكبيرة من الذريات التي تنتجها، مناسبة على نحو خاص لعلم الوراثة، لأنه من الممكن تعريضها للإشعاع أو المواد الكيميائية المُطفرة mutagenic chemicals، ومن ثم فحص النسل الناتج بحثا عن الأشكال الطافرة[14]. بالنسبة إلى دراسات تكوُّن الجنين، فإن حقيقة أن أجنة الذباب والديدان تتطور خارج جسم الأم تجعل دراستها أسهل مقارنة بالثدييات في رحم أمها. ينمو جنين سمك الزرد أيضا خارج جسم أمه، ولكنه من الفقاريات التي تشترك في عديد من سمات نمو الأجنة مع بقية الثدييات. ومن المهم أيضا الإشارة إلى أن أجنة أسماك الزرد شفافة، نظرا إلى أن هذا يسمح باستخدام طرق تصوير متطورة لدراسة ما يحدث على المستوى الجزيئي في خلايا الجنين الحي[15].

يبدو أن تحرير الجينوم سيكون له تأثير كبير في دراسة هذه الكائنات غير الثديية بسبب السرعة المطلقة التي يمكن بها استهداف الجينات باستخدام هذه التقنية. في يونيو 2015 أظهر شون بورغيس Shawn Burgess من المعاهد الوطنية للصحة في الولايات المتحدة الأمريكية أنه يمكن استخدام تحرير جينوم «كريسبر/كاس9» لتعطيل الجينات في سمك الزرد عبر نطاقات واسعة. وقال «إن ما فعلناه هو إنشاء خط أنابيب كامل للتخلص من عديد من الجينات واختبار وظيفتها بسرعة في نموذج الفقاريات»[16]. ونجح فريق بورغيس في إحداث طفرات في 82 جينا، نحو 50 منها تشبه الجينات البشرية المرتبطة بالصمم. يمكن الآن فحص مثل هذه الحيوانات الطافرة لتقييم مدى ارتباط هذه الجينات بالسمع على وجه الدقة. لكن بورغيس يطمح إلى ما هو أبعد من ذلك. إذ يقول: «لقد أظهرنا أنه بقدر معتدل من الموارد نسبيا، يمكنك تحليل مئات الجينات. وفق مقياس الأبحاث العلمية الكبرى big science، يمكنك استهداف كل جين في الجينوم مقابل استثمار علمي متواضع نسبيا من الناحية المادية»[17].

الفئران كنماذج

مما لا شك فيه أن الطريقة الرئيسة التي سيؤثر فيها تحرير الجينوم في الأبحاث الطبية الحيوية هي من خلال قدرته على تعديل جينومات الثدييات المختلفة بدقة. على الرغم من أهمية البحث على الديدان والذباب والأسماك، توجد اختلافات كبيرة بين الثدييات والكائنات الأخرى متعددة الخلايا. وهذه الاختلافات لا تشمل نمو جنين الثدييات داخل الرحم فقط، بل تشمل أيضا التحديات الخاصة التي يطرحها الحفاظ على درجة حرارة ثابتة للجسم في حيوان من ذوات الدم الحار. بالإضافة إلى ذلك، في بعض أنواع الثدييات، كان هناك اتجاه نحو أدمغة أكبر ودور أكبر للتعلم مقارنة بالغريزة الفطرية، مع بروز هذه السمة على نحو خاص في مجموعة الرئيسيات التي ينتمي إليها نوعنا البشري[18].

لقد رأينا في الفصل الثاني كيف كان اكتشاف بعض الطرق لإنشاء فئران بتعطيل الجينات أو إضافتها باستخدام الخلايا الجذعية الجنينية يمثل تطورا رئيسا في العلوم الطبية الحيوية. ولكن الفأر بعيد كل البعد عن كونه أفضل نموذج ثديي لعديد من جوانب صحة الإنسان ومرضه[19]. هذا يرجع جزئيا إلى حجمه الأصغر بكثير مقارنة بالبشر، وأيضا بسبب قصر عمر الفأر. كذلك تختلف الفئران أيضا عن البشر في بيولوجيا بعض أنواع الخلايا والأنسجة التي تحد من فائدة هذا النوع كنموذج. مثلا انظر إلى القلب. إن فهم الأساس الجزيئي والخلوي لوظيفة القلب، وأسباب القصور الذي يصيبه، هو أمر مُلح بالنظر إلى زيادة عدد الأشخاص الذين يعانون أمراض القلب والأوعية الدموية.

وجدت دراسة أجراها إيمانويل دي أنجيلانتونيو Emanuele Di Angelantonio وزملاؤه في جامعة كيمبريدج نشرت في يوليو 2015 أن مزيجا من أمراض القلب والسكري يمكن أن يقصر عمر الشخص على نحو كبير. وقال إن شخصا في الستين من العمر مصابا بكلتا الحالتين هو عرضة لانخفاض يعادل 15عاما في متوسط العمر المتوقع[20]. وهذه مشكلة نظرا إلى الارتفاع الدراماتيكي العالمي في داء السكري أخيرا، وهو في حد ذاته نتاج زيادة السمنة المفرطة. من الواضح أن إحدى الطرق المهمة لكبح ارتفاع أمراض القلب والأوعية الدموية هي الوقاية. كما قال جيريمي بيرسون Jeremy Pearson، المدير الطبي في مؤسسة القلب البريطانية British Heart

Foundation، التي مولت هذه الدراسة تمويلا جزئيا: «تؤكد نتائج هذه الدراسة الكبيرة أهمية الوقاية من داء السكري والنوبات القلبية والسكتات الدماغية في المقام الأول، من خلال تشجيع المرضى على العيش حياة أكثر صحة»[21].

للأسف، هذه الرسالة لا تلقى آذانا صاغية؛ بدلا من ذلك يتجه «وباء» السمنة المفرطة سواء في البلدان المتقدمة أو النامية إلى الأسوأ وليس الأفضل. وتسلِّط بعض التقارير الأخيرة الضوء على حجم هذه المشكلة. إذ وجد المنتدى الوطني للسمنة National Obesity Forum أن التقدير السابق بأن نصف السكان البريطانيين سيُصابون بالسمنة المفرطة بحلول العام 2050 يقلل في الواقع من حجم أزمة السمنة المفرطة[22]. كما كشفت دراسة أخرى - بتمويل من مؤسسة أبحاث السرطان في المملكة المتحدة Cancer Research UK (اختصارا CR UK) – عن أن أكثر من ثلث المراهقين ممن يعانون السمنة المفرطة أو زيادة الوزن يعتقدون أن وزنهم طبيعي تماما[23]. أخيرا، فحصت دراسة أجراها باحثون في جامعة «كينغز كوليدج» لندن السجلاتِ الصحية الإلكترونية لـ 279 ألف شخص في بريطانيا، وخلصت إلى أن برامج فقدان الوزن الحالية «لا تنفع الأغلبية العظمى من المرضى الذين يعانون السمنة المفرطة»[24]. ويواجه عديد من البلدان المتقدمة الأخرى مشكلة مماثلة، إذ صُنف أكثر من ثلثي البالغين في الولايات المتحدة بأنهم يعانون زيادة الوزن أو السمنة المفرطة حاليا، مقارنة بأقل من النصف في سبعينيات القرن العشرين[25].

على الرغم من الصلة الواضحة بين أمراض القلب والعوامل البيئية مثل الوجبات السريعة، وعدم ممارسة الرياضة، بالإضافة إلى زيادة التوتر الاجتماعي، لايزال هناك كثير الذي يمكننا تعلُّمه من النماذج الحيوانية بشأن هذا الاضطراب. وقد نتجت أفكار عميقة ومهمة في بيولوجيا القلب من خلال الدراسات بشأن الفئران ذات الجينات المعطلَة والمضافة. فمن خلال التدخل في التعبير عن جينات معينة ثم تقييم تأثيرها، تسمح مثل هذه الدراسات للعلماء ببناء صورة للآليات الجزيئية الكامنة وراء وظيفة القلب. وهذا أمر جوهري لأنه على الرغم من أن البيئة لها تأثير مهم في احتمال إصابة الشخص باضطرابات القلب والدورة الدموية، فإنه من الواضح أيضا أن للعوامل الوراثية دورا في ذلك[26]. وباستخدام

الفئران المعدلة وراثيا استكشفنا الطريقة التي تؤثر فيها الاختلافات الجينية المحددة للأفراد في وظائف القلب على مستوى البيولوجيا الأساسية[27]. في الوقت نفسه، يمكن وضع مثل هذه الفئران على أنظمة غذائية أو أنظمة تمارين متباينة لاستكشاف الطريقة التي يمكن أن تسبب بها الوراثة والبيئة مشكلة معينة في القلب أو الدورة الدموية.

وهناك استخدام آخر مهم للفئران المعدلة وراثيا ألا وهو تطوير علاجات جديدة واختبارها؛ إذ إنه في الوقت الذي يهدف فيه البحث العلمي الأساسي إلى الكشف عن كيفية الجمع بين الجزيئات والخلايا والأعضاء لكائن بشري حي كي يضطلع بوظائفه البيولوجية، فإن الهدف الأساسي للأبحاث الطبية الحيوية هو ابتكار طرق جديدة لعلاج المرض. وإحدى الأدوات المركزية في الطب الحديث هي ترسانته من الأدوية - وهي مواد كيميائية ذات وزن جزيئي صغير عموما يمكن تناولها أو حقنها، ولها تأثير مفيد في الجسم. ونظرا إلى أن الأدوية قد تكون غير فعالة، أو لها آثار جانبية سيئة، بل مميتة في بعض الأحيان، فإن اختبار عقاقير جديدة على الحيوانات قبل استخدامها في التجارب الإكلينيكية (السريرية) البشرية هو جزء حيوي من تطوير الأدوية[28]. ويسمح هذا الاختبار بتقييم الفائدة الإكلينيكية للدواء، كما يسمح بتقييم قدرته على إحداث آثار جانبية ضارة. يمكن إجراء الاختبار على حيوان غير معدل وراثيا إذا كان الهدف هو تقييم التأثيرات السامة المحتملة للدواء. ولكن لما كان الهدف من الأدوية هو علاج المرض، فإن اختبار العقاقير على الحيوانات يجب أن يختبر أيضا قدرة الدواء على تخفيف الأعراض، أو حتى علاج السبب الأساسي للمرض على نحو أفضل. في هذا الصدد أيضا، كانت نماذج الفئران معطلة الجينات أو مضافة الجينات أداة مهمة في البحث[29].

ولكن هناك أيضا بعض القيود على فائدة الفأر كنموذج لفهم وظيفة القلب البشري والمرض[30]. وأحد الاختلافات الرئيسة هو السرعة التي تنبض بها قلوب هذين النوعين. إذ ينبض قلب الفأر نموذجيا 600 نبضة في الدقيقة، بينما ينبض قلبنا بنحو عشر تلك السرعة. هذا يعكس اختلافات جزيئية أساسية بين قلب الفأر وقلب الإنسان. إذ يختلف البروتين المسؤول عن قوة انقباض القلب، وكذلك المضخات

والقنوات الخلوية التي تنتج الإشارات الكيميائية التي تنظم انقباض القلب[31]. وبسبب هذه الاختلافات، فإن محاولة نمذجة مرض القلب البشري في فأر بتعطيل جينات معينة أو تغييرها بدقة متناهية قد يؤدي إلى معلومات مضللة بشأن أهمية هذه العوامل الوراثية للبشر.

شؤون القلب

بسبب هذه المخاوف، يستكشف العلماء إمكانية نمذجة وظائف القلب والأمراض في أنواع الثدييات الأكثر شبها بنا.

والخنزير، على وجه الخصوص، لديه كثير ليقدمه في هذا الصدد. كما رأينا في الفصل الأول، للخنازير علاقة طويلة وحميمة مع نوعنا البشري من خلال تربيتنا لهذا الحيوان للاستفادة من لحمه. وقد جذبت حقيقة أن البشر والخنازير يشتركون في عديد من السمات المشتركة - مثل حجمنا وميلنا إلى الاستمتاع بالطعام - اهتمام الكتَّاب والمسرحيين على مر العصور، وأشهرهم جورج أورويل George Orwell في روايته الرمزية السياسية «مزرعة الحيوان» Animal Farm، إذ أصبحت الخنازير الثورية في الأصل مشابهة جدا لأسيادها السابقين من البشر إلى درجة أنه من المستحيل التمييز بينهما[32].

الواقع أن أوجه التشابه بين الخنازير والبشر هي أكثر من تشابهات ظاهرية، وثمة اعتراف متزايد بإمكانات الخنزير لنمذجة صحة الإنسان والمرض. إذ يعتقد بانو تيلوغو Bhanu Telugu من جامعة ميريلاند University of Maryland أن «الخنزير، من وجهة النظر الطبية الحيوية، هو حقا واحد من الحيوانات الأكثر أهمية»[33]. ويشير تيلوغو إلى أن الحيوانات الكبيرة الأخرى مثل الأبقار أو الأغنام ليس لديها جهاز هضمي أو نظام غذائي أو فسيولوجي مماثل بما يكفي لتوفير رؤية بشأن الأمراض البشرية. فمن حيث الحجم والبنية والبروتينات الانقباضية contractile proteins والإشارات الكهربائية والكيميائية التي تنظمه، فإن قلب الخنزير يُعتبر أكثر شبها بقلب الإنسان مقارنة بقلب الفأر[34].

تتجاوز أهمية الخنزير في نمذجة وظيفة قلب الإنسان أوجه التشابه على مستوى هذا العضو في هذين النوعين. عندما يتعلق الأمر باختبار الأدوية المصممة

لعلاج اضطرابات القلب، فإن للخنزير أوجه تشابه أخرى معنا تجعله نموذجا أكثر ملاءمة من الفأر[35]. فليس من المهم معرفة كيفية عمل الأدوية من حيث تأثيرها في هدفها في الجسم فقط، ولكن أيضا كيفية دخولها إلى مجرى الدم، ومن هناك إلى الخلية أو الأنسجة المستهدفة. كما أن كيفية معالجة الجسم للدواء والتخلص منه عن طريق الكبد والكلى هي أيضا عوامل مهمة في تصميم نظام دوائي يعالج الاضطراب بنجاح بينما يكون له أدنى حد من الآثار الجانبية. ولكن هنا تؤدي عوامل مثل حجم الكائن الحي والنظام الغذائي والتمثيل الغذائي (الأيض) metabolism دورا مهما، وتعني أن بعض النتائج المستقاة من دراسات الفئران عن الآثار المفيدة للدواء والآثار الجانبية يمكن أن تكون نتائج مُضللة.

في المقابل، فإن أوجه التشابه في الحجم والنظام الغذائي بيننا وبين الخنازير تجعل الخنزير نموذجا أفضل في هذا الصدد[36]. كما أن الخنازير تعيش فترة أطول بكثير من الفئران، وهذا أمر مهم لنمذجة أمراض القلب، لأن أمراض القلب هي حالة تؤثر على نحو عام في كبار السن[37]. أما التشابه في الحجم فيعني أن الخنازير هي نماذج مهمة للجراحة، حيث يمكن استخدام إجراءات مماثلة لما هو مستخدم في الجراحة على البشر[38]. وهذا يعني أيضا أن الأجهزة المختلفة التي طُوِّرت للتصوير المتطور لجسم الإنسان قابلة للتطبيق مباشرة على الخنزير، مما يمكن أن يساعد على مقارنة الأمراض في النوعين.

قد تصبح الخنازير مهمة أيضا كمصدر لعمليات زرع القلب. قد يبدو هذا غريبا، بالنظر إلى أن الخيار الأكثر وضوحا لعملية الزراعة هو اختيار قلب بشري آخر. بيد أننا نواجه عددا من المشكلات في هذا المقام. الأولى هي النقص في أعداد المتبرعين البشر، وذلك بسبب قلة عدد الأشخاص الذين يتبرعون طوعا بعضو بعد وفاتهم، وصعوبة الحصول على موافقة من أقاربهم المفجوعين، وانخفاض معدل حوادث الطرق المميتة في معظم البلدان (المصدر الأكثر موثوقية للأعضاء السليمة)[39]. ويقول ديفيد دن David Dunn، خبير زراعة الأعضاء في جامعة ولاية نيويورك State University of New York في أوسويغو: «إنه وضع صعب حاليا، إذ يتعيَّن على الشخص الذي يحتاج إلى عملية زرع قلب أن يرهن آمال فرصته في حياة صحية على الوفاة المفاجئة لشخص آخر»[40]. حتى لو كان العضو متوافرا، فمن المحتمل جدا

أن يرفضه الجهاز المناعي للمتلقي. فكل منا توجد لديه بروتينات تسمى «معقدات التوافق النسيجي الرئيس» major histocompatibility complexes (اختصارا MHCs) على سطح الخلايا التي تشكل أعضاءنا الرئيسة. هذه البروتينات تخبر نظامنا المناعي بأن هذه الأعضاء هي جزء منا، والاختلافات الدقيقة في معقدات التوافق النسيجي الرئيس في القلب المزروع ستؤدي إلى هجوم الجهاز المناعي عليه ومعاملته كجسم غريب[41]. هذا يمكن أن يؤدي إلى جلطات دموية شديدة وفشل العضو الجديد.

في ظل وجود الآلاف من معقدات التوافق النسيجي الرئيس المختلفة، فإن فرصة العثور على متبرع بالسمات المناسبة للشخص الذي يحتاج إلى عملية زرع ضئيلة بالفعل. لهذا السبب، ونتيجة نقص المتبرعين، هناك اهتمام كبير بزراعة قلوب الخنازير في الأشخاص الذين فشل قلبهم، ما يُعرف بـ «نقل الأعضاء بين الأنواع» xenotransplantation[42]، قد يؤدي زرع قلب خنزير طبيعي أيضا إلى الرفض بسبب عدم التطابق بين بروتينات معقد التوافق النسيجي الرئيس. ولكن، على عكس القلوب المأخوذة من متبرعين بشر، هناك حل محتمل، وهو تعديل الخنازير وراثيا بحيث لا يتعرف جهاز المناعة البشري على بروتينات معقد التوافق النسيجي الرئيس الموجودة في قلوبها باعتبارها بروتينات غريبة. وينطبق الأمر نفسه على الأعضاء الأخرى أيضا، لذلك يمكن أن تكون هذه الخنازير مصدرا لكبد أو كلية أو بنكرياس أو رئتين جديدتين[43].

على الرغم من الفائدة المحتملة للخنزير في الطب الحيوي، سواء لنمذجة صحة الإنسان وأمراضه أو كمصدر للأعضاء، فإن العقبة الرئيسة كانت حتى وقت قريب تتمثل في عدم وجود تقنية فعالة لإنتاج الخنازير معطَّلة الجينات أو مضافة الجينات. أما الآن، فإن تحرير الجينوم يقدم مثل هذه التقنية. في العام 2013 نجح بروس وايتلو Bruce Whitelaw وزملاؤه - في معهد روزلين بالقرب من أدنبره، مسقط رأس دوللي النعجة المستنسخة - في استخدام الإنزيمات ZFNs والإنزيمات TALENs لتوليد خنازير معدلة وراثيا[44]. وفي فبراير 2015 استخدم هونغ وي Hong Wei وفريقه في الجامعة الطبية العسكرية الثالثة Third Military Medical University بالصين تقنية «كريسبر/كاس9» لإنشاء خنازير تحمل نسخة

معطلة من جين يُدعى الجين المماثل لداء «نيمان-بيك النمط سي1» Niemann-Pick disease C1-like (اختصارا: الجين NPC1L1)[45]، إذ أظهرت دراسات سابقة أن هذا الجين يؤدي دورا رئيسا في تنظيم امتصاص الأمعاء والكبد للكوليسترول. وعقار «إيزيتيميب» Ezetimibe، المعروف أيضا باسم «إيزيترول®» (Ezetrol®)، والذي يستهدف البروتين المُعبر عنه، يعمل على تخفيض نسبة الكوليسترول في الدم عند البشر[46]. وسيوفر تثبيط التعبير عن هذا الجين عند الخنازير نموذجا مهما لدراسة الآثار المفيدة لانخفاض مستويات الكوليسترول على القلب والدورة الدموية

أما بالنسبة إلى توليد خنازير معدلة وراثيا كمصدر للأعضاء القابلة للزرع، فقد أعلن كريغ فنتر Craig Venter، الذي قاد أحد فرق سلسلة الجينوم البشري للمرة الأولى، أن شركته، «سينثتيك جينوميكس» Synthetic Genomics، تعمل على تطوير مثل هذه الإستراتيجية[47]. وبالتعاون مع شركة أخرى، وهي «يونايتد ثيرابيوتيكش» United Therapeutics، فإن الخطة تقضي باستخدام تحرير الجينوم لتوليد خنازير برئتين «تحملان صفات بشرية». إذا نجح هذا الأمر، فإنه قد يساعد 400 ألف شخص في الولايات المتحدة وحدها يموتون كل عام بسبب أمراض مختلفة من أمراض الرئة. ويقول فنتر «سنبدأ بالتقييم العام لتسلسل جديد فائق الدقة لجينوم الخنازير، ثم ندرسه بالتفصيل ونقارنه بالجينوم البشري. والهدف هو الدخول وتحرير... جينات الخنازير التي يبدو أنها مرتبطة بالاستجابات المناعية. نريد التوصل إلى ذلك حتى لا يكون هناك رفض حاد أو مزمن»[48]. الواقع، ليس فنتر الوحيد الذي يسعى إلى مثل هذا الهدف، ففي أكتوبر في العام 2015 ذكر جورج تشيرش أن فريقه قد عدَّل أكثر من 20 جينا في أجنة الخنازير، بما في ذلك تلك التي تُرمِّز لبروتينات معقد التوافق النسيجي الرئيس. وقال «هذا شيء كنت أرغب في الاضطلاع به منذ ما يقرب من عقد من الزمن»[49]. وشركة التكنولوجيا الحيوية، التي تُعرف باسم «إي-جينيسيس» eGenesis، والتي شارك في تأسيسها في بوسطن تحاول الآن هندسة خنازير يمكن استخدامها لزرع الأعضاء بأرخص التكاليف.

على الرغم من أن فنتر وتشيرش يعتقدان أنهما سيتمكنان قريبا من الوصول إلى خنازير معدلة لن يُرفض أعضاؤها من قبل المتلقي البشري، فإن التحدي الكبير هو تأكيد أن هذه الأعضاء آمنة للزرع. لن يكون من الضروري فقط إظهار أن عضو

الخنزير لن يرفضه جسم المتلقي، ولكن أيضا أن العضو متوافق مع بقية جسم الإنسان على نحو عام. على الرغم من أن عضو الخنزير قد يعمل على نحو جيد باعتباره كيانا معزولا في الإنسان، فإن الدراسات الحديثة تشير إلى أن التفاعلات بين الأعضاء تؤدي أيضا دورا رئيسا في وظيفة الجسم. وهذه الدراسات تظهر أن للقلب وظائف أخرى إلى جانب دوره الحيوي في ضخ الدم إلى جميع أنحاء الجسم؛ فهو، على سبيل المثال، ينتج أيضا هرمونات ترسل الإشارات إلى الأعضاء الأخرى[50]. لذلك سيكون من المهم التأكد من أن قلب الخنزير المزروع يمكنه أيضا أداء هذه الوظائف الأخرى.

وهناك مصدر قلق آخر، ألا وهو إمكانية انتقال العوامل الممرضة مثل البكتيريا أو الفيروسات من قلب المتبرع إلى الإنسان المُتلَقي. يمكن أن يؤدي الاستيلاد الدقيق في أجواء معقمة إلى القضاء على أكثر أنواع الكائنات الدقيقة إشكالية من أجسام الخنازير المانحة. ولكن، هناك فئة من الفيروسات تظل تستعصي على ذلك، ألا وهي الفيروسات القهقرية. كما رأينا في الفصل الثاني، يمكن لهذه الفيروسات، التي يعد فيروس نقص المناعة البشرية أشهر أعضائها، دمج مادتها الجينية في جينومات الخلايا التي تصيبها. هذا هو أحد الأسباب التي تُمكِّن الشخص المصاب بفيروس نقص المناعة البشرية من العيش سنوات من دون أن تظهر عليه أي أعراض. والخنازير، من خلال التعرض لمثل هذه الفيروسات في الماضي، تحتوي أيضا على الحمض النووي الفيروسي في جينوماتها، والتي تسمى «الفيروسات القهقرية الخنزيرية داخلية المنشأ» porcine endogenous retroviruses، أو اختصارا الفيروسات PERVs.

أحد المخاوف هو أن مثل هذه الفيروسات القهقرية قد تنشط في جسم الإنسان المضيف وتسبب مرضا خطيرا لديه[51]. ولعل مصدر القلق الأكثر خطورة هو أن مثل هذا الفيروس المزروع يمكن أن يقفز إلى أفراد آخرين من البشر ويسبب اندلاع وباء. ونظرا إلى أن فيروس نقص المناعة البشرية يبدو أنه نشأ أول مرة عند البشر عن طريق الانتقال من نوع آخر، وهو الشمبانزي[52]، فإننا يجب أن نأخذ - على محمل الجد - العوامل المحتملة لانتشار فيروس من الخنازير إلى البشر. أحد المخاوف بالذات هو أن الفيروسات التي تنتقل بين الأنواع يمكن

أن تكون لها آثار أكثر خطورة في مضيفها الجديد مما كانت عليه في السابق. فالفيروس السالف لنقص المناعة البشرية له آثار ضارة قليلة عند الشمبانزي. أما جوناثان آلان Jonathan Allan، عالم الفيروسات Virologist في مؤسسة «ساوث وسترن للأبحاث الطبية الحيوية» Southwestern Foundation for Biomedical Research في سان أنطونيو، الولايات المتحدة الأمريكية، فقد علَّق على هذا قائلا: «الرئيسيات الأفريقية تحمل كثيرا من الفيروسات الصغيرة الخاصة بها. في بعض الأنواع، كانت الفيروسات موجودة منذ آلاف السنين. والمضيف الطبيعي لا يمرض أبدا»[53]. ولكن بالنسبة إلى النوع الذي لم يتطور إلى الحد الذي يمكِّنه من تحمل فيروس معين، يمكن أن تكون العواقب مدمرة، كما رأينا مع فيروس نقص المناعة البشرية عند البشر.

حتى وقت قريب، بدا أن هناك قليلا مما يمكن فعله بشأن وجود فيروسات قهقرية خنزيرية داخلية منشأ في الخنازير المانحة المحتملة. ويقول جاي فيشمان Jay Fishman - المدير المساعد لمركز زراعة الأعضاء في مستشفى ماساتشوستس العام Massachusetts General Hospital – «إنها كانت تشكل جزءا من جينومات هذه الحيوانات»[54]. بدلا من ذلك، أشار أولئك الذين يؤيدون زرع أعضاء الخنازير في البشر إلى دراسات زراعة قلوب الخنازير المزروعة في قردة البابون والتي لم تظهر فيها أي دلائل على أن الفيروسات القهقرية للخنازير قد نشطت ولو مرة واحدة في جسم البابون[55]. ولكن المخاطر المحتملة للسماح بدخول مثل هذه الفيروسات إلى جسم الإنسان كانت دائما أحد الاعتراضات الموجهة ضد نقل الأعضاء بين الأنواع. لذا، وفقا لجورج تشيرش، استُثمرت مليارات الدولارات في أبحاث نقل الأعضاء بين الأنواع بين منتصف وأواخر تسعينيات القرن العشرين، ولكن التمويل تلاشى بسبب عدم القدرة على إيجاد طريقة للتخلص من التسلسلات الفيروسية[56]. ولكن في أكتوبر 2015 استخدم تشيرش وفريقه تقنية «كريسبر/كاس9» لتعطيل جميع الفيروسات القهقرية الخنزيرية داخلية المنشأ من جينومات خلايا كلى الخنازير في مزرعة مختبرية[57]. يقول تشيرش «بالانتقال سريعا إلى ما بعد 15 عاما، سنجد أننا تخلصنا من تلك الفيروسات في غضون 14 يوما باستخدام كريسبر وبقدر أقل بكثير من المال»[58].

أولا، حلل فريق تشيرش الحمض النووي الجينومي لخلايا الخنازير. وهذا كشف عن وجود 62 صنفا من الفيروسات القهقرية الخنزيرية داخلية المنشأ الموجودة في مواقع مختلفة في الجينوم؛ ولكن هذه الفيروسات كانت متطابقة عمليا من حيث التسلسل، مما يعكس أصلها المنبثق من سلف واحد غزا جينوم الخنازير منذ ملايين السنين. ثم استخدم الباحثون شكلا من أشكال «كريسبر/كاس9» لم يقص الحمض النووي الفيروسي فقط، بل حذفه من الجينوم. من المثير للدهشة أن هذا التدخل في بعض الخلايا يقضي على جميع نسخ الفيروس البالغ عددها 62 نسخة في جينوم الخنازير. وأظهرت تلك الخلايا المحررة جينيا انخفاضا يصل إلى ألف مرة في قدرتها على إصابة خلايا الكلى البشرية بالفيروسات القهقرية الخنزيرية داخلية المنشأ في طبق المزرعة المخبرية[59]. بالإضافة إلى ذلك، ذكر تشيرش في اجتماع للأكاديمية الأمريكية الوطنية للعلوم US National Academy of Sciences بشأن تحرير الجينوم أنه وزملاءه نجحوا في إنشاء أجنة خنازير ذات تسلسلات مُعطلَة من الفيروسات القهقرية الخنزيرية داخلية المنشأ - وهي الخطوة التالية نحو توليد خنازير مستنسخة بأعضاء خالية من الفيروسات القهقرية[60]. وبناء على هذه النتائج، والخطط الرامية إلى تديل بروتينات معقد التوافق النسيجي الرئيس في الخنازير، علَّق ديفيد دن قائلا: «هذا العمل يقربنا من توفير إمدادات لانهائية من الأعضاء الآمنة والموثوقة من الخنازير لزرعها»[61].

الدماغ المعقد

تعود الفائدة المحتملة للخنازير في نمذجة صحة الإنسان وأمراضه، وكمصدر للأعضاء البديلة، إلى أوجه التشابه الكبيرة في الفسيولوجيا الأساسية بين النوعين. لكن أحد الأعضاء البشرية الغريبة من حيث الحجم والتعقيد مقارنة بالثدييات الأخرى هو الدماغ. البشر فريدون من نوعهم في امتلاك «إدراك بالوعي الذاتي» self-conscious awareness، وقدرة لغوية تسمح لنا بالتواصل مع البشر الآخرين وكذلك التفكير والتحدث والكتابة على نحو تجريدي، والقدرة على تطوير واستخدام أدوات وتقنيات جديدة في كل جيل جديد[62]. هذه الخصائص لا بد أن ترتكز في المحصلة على البيولوجيا المميزة للدماغ البشري، على الرغم من أنه من الواضح أن

شكل الفم والحلق واليد أمر حيوي أيضا في السماح لنا بالتعبير عن الأفكار بصوت عالٍ واستخدام الأدوات[63]. وهذا يطرح السؤال عن كيفية نمذجة الدماغ البشري، ليس من حيث وظيفته الطبيعية فقط ولكن أيضا نمذجة «الأمراض التنكسية» degenerative diseases مثل مرض باركنسون وألزهايمر واضطرابات الشخصية مثل الفصام والاكتئاب والاضطراب ثنائي القطب bipolar disorder.

وتبرز المصاعب التي تلقيها مثل هذه الاضطرابات على المجتمع عند النظر إلى الأعداد الأخيرة التي نشرها «التحالف الوطني الأمريكي للأمراض العقلية» US National Alliance on Mental Illness، والتي تشير إلى أن نحو واحد من كل أربعة بالغين في الولايات المتحدة يعاني اضطرابا عقليا يمكن تشخيصه في كل عام[64]. وتكشف أرقام من مؤسسة الصحة العقلية البريطانية UK Mental Health Foundation عن وضع مماثل في بريطانيا[65]. بالطبع، قد يتساءل المرء عن نوع «المرض» الذي يؤثر في هذه النسبة الكبيرة من السكان، وينتقد بعض الخبراء ما يرونه إفراطا في علاج أفراد تُصنف أفعالهم ضمن نطاق السلوك البشري الطبيعي. بيتر كيندرمان Peter Kinderman - رئيس معهد علم النفس بجامعة ليفربول - لاحظ قائلا: «كثير من الناس الخجولين أو الثكالى أو غريبي الأطوار، أو الذين لديهم حياة رومانسية غير تقليدية، سيجدون أنفسهم فجأة مصنفين باعتبارهم مرضى عقليا. وهذا ليس إنسانيا، وليس قائما على أسس علمية، ولن يساعدنا ذلك في تحديد نوع المساعدة التي يحتاج إليها الشخص»[66]. هذا يشكل مصدر قلق على نحو خاص نظرا إلى تزايد تشخيص الأطفال الذين يعانون حالات مثل «اضطراب قصور الانتباه وفرط النشاط» attention deficit and hyperactivity disorder، أو «اضطراب تقلبات المزاج التخريبية» disruptive mood dysregulation disorder[67]. ويجادل بعض النقاد بأن هذا ليس فقط تصنيفا غير مناسب، لأن حالة هؤلاء الأطفال قد تكون ببساطة ناجمة عن الشعور بالملل أو عن الميل الطبيعي إلى إحداث الصخب، بل هو تصنيف خطير أيضا، إذ يتزايد علاج مثل هذه الحالات بالعقاقير التي لاتزال آثارها طويلة المدى بعيدة كل البعد عن الوضوح.

على الرغم من هذه المخاوف، سيكون من الخطأ التقليل من شأن البؤس الناجم عن حالات مثل الفصام أو الاكتئاب الشديد أو الاضطراب ثنائي القطب - والتي

تصيب واحدا من كل 17 شخصا، أو نحو 13.6 مليون من سكان الولايات المتحدة[68]. وتتأثر نسبة مماثلة من الناس بهذه الاضطرابات في بريطانيا[69]. وأخيرا، قدم روبرت ديسيمون Robert Desimone – الذي، كما رأينا في الفصل الرابع، يرأس معهد ماكغفرن لأبحاث الدماغ التابع لمعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا - نظرة ثاقبة على التأثير المدمر لمثل هذه الاضطرابات، والصعوبات في علاجها بنجاح[70]. كطالب علم نفس في السنة الأولى، يبلغ من العمر 18 عاما، أمضى ديسيمون شهرا في مستشفى للأمراض العقلية بالولاية، حيث عاش جنبا إلى جنب مع مرضى الفصام والاضطراب ثنائي القطب وراقب حالاتهم. وتصادق مع مريضة مصابة بالفصام كانت في الثلاثين من عمرها، كانت طالبة واعدة سابقا ولكنها الآن محاصرة في عالم من الوهم وتفشل في الاستجابة لأي من العلاجات الدوائية المتاحة. يقول ديسيمون: «ما كان محبطا جدا هو أنها إنسانة ذكية، كان بإمكاني تخيلها كطالبة زميلة في الكلية، ولكنها كانت محتجزة في مستشفى الأمراض العقلية هذا بسبب أفكارها الوهمية هذه. لقد فتح ذلك عيني حقا على مدى فظاعة بعض الأمراض العقلية الخطيرة، ومدى الشعور بالإحباط بالنسبة إلى الأطباء الذين يحاولون علاجها»[71].

كان ذلك منذ أكثر من 40 عاما. ولكن مازالت الإحباطات نفسها مستمرة، بسبب الافتقار المستمر إلى طرق فعالة ودقيقة لتشخيص وعلاج الاضطرابات النفسية الخطيرة. في العام 2000 عاودت هذه الذكريات ديسيمون عندما شُخص ابنه البالغ من العمر 16 عاما بالاضطراب ثنائي القطب، وكان عليه أن يواجه الحقيقة الصارخة المتمثلة في أن العلاجات المتاحة لم تتغير على نحو أساسي عن تلك المستخدمة في جناح الطب النفسي إذ كان يعمل قبل أكثر من ثلاثة عقود. ويعتقد ديسيمون أن السبب هو أن علماء الأعصاب مازالوا لا يفهمون حقا ما يحدث في أدمغة أولئك الذين يعانون اضطرابات عقلية. ويقول: «شعرت بأننا بحاجة حقا إلى العودة إلى المختبر والتركيز أكثر على المعرفة الأساسية لآليات الدماغ وعلم الوراثة»[72]. ولاحت فرصة لمتابعة مثل هذا الهدف عندما طلب منه تولي إدارة معهد ماكغفرن في العام 2004.

تحت قيادة ديسيمون وظف المعهد كبار الباحثين العاملين في الجوانب الأكثر تطورا في علم الأعصاب. فانضم فينغ تشانغ - الذي التقيناه في الفصلين الثالث والرابع، والذي كان له دور ريادي في كل من تقنية البصريات الوراثية وتحرير

جينوم «كريسبر/كاس9» - إلى معهد ماكغفرن في العام 2011. وينتقد تشانغ أيضا النقص الحالي في الدقة في فهم أساس الاضطرابات النفسية والأدوية المستخدمة لعلاجها. ويقول «تقليديا عندما نفكر في تطوير عقاقير لعلاج أمراض الدماغ، فإن الأمر كله يتعلق بهذه الفرضية القائلة إن هناك نوعا من عدم التوازن الكيميائي. تعيش جميع الخلايا في الدماغ في هذه البيئة من المواد الكيميائية، وإذا كان هناك خللٌ في تشكيلة المواد الكيميائية، فإن الدماغ يعاني مشكلات من نوع ما. ولكن هذه الطريقة للتفكير في كيفية عمل الدماغ شديدة العمومية وغير دقيقة»[73]. بدلا من ذلك، يعتقد تشانغ أن التركيز يجب أن يكون على فهم «الإشارات غير الطبيعية بين الخلايا المختلفة في دارات عصبية محددة... إذ ربما تكون هي السبب الكامن وراء عديد من الأمراض العصبية أو النفسية التي نعرفها اليوم»[74]، وهذه السمات تُسلط عليها الأضواء حاليا من قبل دراسات البصريات الوراثية التي يقوم بها هو وبعض الباحثين الآخرين.

وليست تقنية البصريات الوراثية سوى واحدة من التقنيات التي يجري تطويرها في معهد ماكغفرن. ثمة طريقة أخرى وهي استخدام تحرير الجينوم لتقييم الأهمية الوظيفية للمناطق الجينومية التي ثبت أنها مرتبطة بالاضطرابات العقلية عند البشر. عند الانتهاء من مشروع الجينوم البشري في العام 2003، توقعت بعض الشخصيات المؤثرة أننا سنحدد قريبا الجينات المرتبطة بمثل هذه الاضطرابات. ونتيجة لذلك، أعلن دانيال كوشلاند Daniel Koshland، رئيس تحرير مجلة «ساينس»، أن أسباب بعض الأمراض مثل «الاكتئاب الهوسي» manic depression، ومرض ألزهايمر، والفصام وأمراض القلب سوف تُحل ألغازها جميعا، وستكون هناك علاجات دوائية جديدة لهذه الحالات[75]. مع الأسف، ثبت أن الواقع أكثر تعقيدا.

الإستراتيجية الرئيسة في محاولة تحديد الجينات المرتبطة بالاضطرابات البشرية أُطلق عليها «دراسات الارتباط على نطاق الجينوم» genome-wide association studies (اختصارا: الدراسات GWAS)[76]. تحلل هذه الدراسات عادة جينومات عدد كبير من الأفراد من المصابين باضطرابات ما ومقارنتها مع ممن لا يعانونها. وقد حددت الدراسات التي أُجريت على الأفراد المصابين بالفصام بالفعل روابط مع عدد من المناطق الجينومية. ولكنها ماتزال بعيدة كل البعد عن التوصل إلى تحديد

بعض الروابط الواضحة، وإن كانت قد وجدت ارتباطات بين أكثر من مائة منطقة مختلفة[77]. ويبدو أن لكل منطقة من هذه المناطق من الجينوم منفردة تأثيرا طفيفا فقط. ليس هذا فقط، بل إن هذه التعقيدات تظهر أيضا في الدراسات الجينية للاضطرابات العقلية الأخرى مثل الاضطراب ثنائي القطب والاكتئاب والتوحد[78]. ويدور حاليا جدل بشأن ما إذا كان هذا يشير إلى أن الاستعداد الوراثي لمثل هذه الاضطرابات يتطلب تغييرات في عدد كبير من المناطق الجينومية المختلفة، أو ما إذا كانت الاختلافات النادرة لها تأثير أكثر أهمية، ولكن فقط لدى عدد قليل من الأفراد[79]. في كلتا الحالتين، يظل السؤال بشأن كيفية تقييم الأهمية الوظيفية لهذه الاختلافات الجينية من دون إجابة.

حتى الآن، الطريقة الرئيسة للاضطلاع بذلك تتمثل في استخدام الخلايا الجذعية لتوليد فئران معطلة الجينات أو مضافة الجينات يوجد لديها عيوب في الجينات المرتبطة بالاضطرابات العقلية البشرية. هذا يمكننا من استكشاف البيولوجيا الأساسية لمثل هذه الاضطرابات، وكذلك اختبار الأدوية التي يمكن استخدامها لعلاجها. هنا يمكن أن يؤدي تحرير الجينوم دورا حيويا من خلال تقليل الوقت والتكلفة اللازمين لإنتاج مثل هذه الفئران على نحو كبير. ورائد تقنية «الإنتاجية العالية» high-throughput هذه هو غوبينغ فينغ Guoping Feng، عالم آخر من علماء معهد ماكغفرن. ويقول: «لدينا نماذج من اضطراب الوسواس القهري والتوحد. من خلال دراسة هذه الفئران نريد أن نتعلم وجه القصور في أدمغتها»[80]. في أحد هذه النماذج، تظهر الفئران الاستمالة الذاتية المهووسة، وقد أظهر فينغ أن هذا السلوك يتوقف عند إعادة إدخال الجين المفقود، حتى في مرحلة البلوغ. يقول فينغ: «الدماغ مرن إلى درجة مثيرة للدهشة. وعلى الأقل في الفأر، أظهرنا أنه يمكن إصلاح الضرر في كثير من الأحيان»[81]. حتى الآن، تمكن فينغ من توليد فئران باختلافات في الجينات الفردية، ولكن يبدو أن الاضطرابات العقلية البشرية تنطوي على عديد من الاختلافات الجينية الأخرى المساهمة في ظهور الحالة. وهنا ستكون قدرة «كريسبر/كاس9» على تحرير جينات متعددة في وقت واحد مهمة جدا.

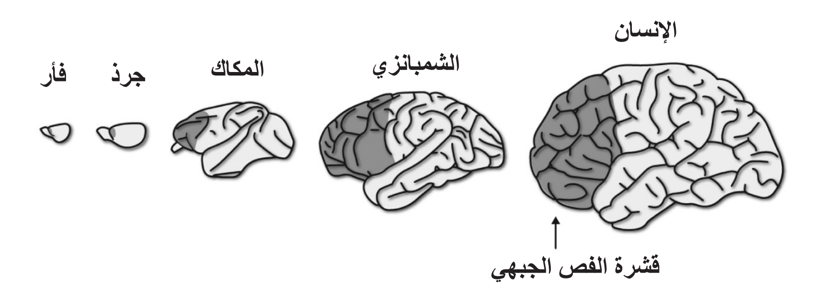
ولكن هذا التركيز على الفئران يثير مسألة ما إذا كان بإمكاننا الحصول على فكرة مفيدة عن دور جينات أو عصبونات معينة في الاضطراب العقلي البشري من

خلال دراسة نماذج القوارض فقط. أحد أوجه القلق هو أنه اختُبر كثير من الأدوية المحتملة لاضطرابات الدماغ بنجاح عند الفئران، ولكنها أثبتت عدم فاعليتها في التجارب البشرية اللاحقة. وهكذا، وفقا لروبرت ديسيمون Robert Desimone، فإن كثيرا من العلاجات التي تُجرب على الفئران تبدو واعدة جدا، ثم لا تحقق أي نتائج تذكر في التجارب الإكلينيكية. كثيرا ما تسمع عبارة أن هذا وقت رائع للإصابة بمرض ألزهايمر إذا كنت فأرا. يمكنك قول الشيء نفسه عن التوحد أو أي عدد آخر من الاضطرابات[82].

عدْلٌ قردي

بسبب هذه القيود هناك اهتمام متزايد في استخدام الرئيسيات المهندسة وراثيا لاستكمال دراسات القوارض؛ لأنه في حين أن أدمغة البشر كبيرة ومعقدة على نحو خاص مقارنة بحجم أجسامنا، فإن هذا ليس سوى تتويج للاتجاه العام في الرئيسيات ككل[83]. لذلك تقدم الرئيسيات نموذجا ممتازا لدراسة الدماغ البشري ووظائفه المختلفة. ومن المناطق ذات الأهمية الخاصة من مناطق الدماغ نجد «قشرة الفص الجبهي» prefrontal cortex، وهي مهمة لكثير من وظائف الدماغ البشري العليا ولكنها ليست متطورة على نحو جيد في الفئران. على النقيض من ذلك، فإن قشرة الفص الجبهي للقرد أقرب بكثير من حيث الحجم والبنية إلى قشرة الفص الجبهي في الإنسان (انظر الشكل 1-5)[84]. وهناك سمة أخرى للرئيسيات تجعلها نماذج أفضل لدراسة اضطرابات الدماغ البشري، ألا وهي حقيقة أننا نحن والرئيسيات الأخرى نتفاعل مع العالم من حولنا بطرق مماثلة. لذلك بينما تعتمد القوارض على نحو أساسي على الرائحة للعثور على طريقها، فإن الرئيسيات، بما في ذلك البشر، تعتمد على نحو أكبر على الإشارات البصرية. هذا يجعل من السهل ابتكار اختبارات لتقييم سلوك الرئيسيات ذات الصلة بسلوكيات البشر[85].

على الرغم من ذلك، استخدمت معظم دراسات علم الأعصاب الفئران والجرذان تقليديا، ليس فقط لأن استيلاد هذه القوارض والعناية بها في المختبر أقل تكلفة بكثير، ولكن أيضا بسبب المخاوف الأخلاقية بشأن استخدام الرئيسيات[86]. وبالطبع، كان عامل الجذب الرئيسي للفئران، وأخيرا الجرذان، هو أنها كانت الأنواع الوحيدة



الشكل (5-1): الأدمغة وقشرة الفص الجبهي عند الثدييات

من الثدييات التي يمكن للعلماء إنشاء نسخ منها تحمل جينات معطلة أو مضافة. ولكن الآن بعد أن أصبح تحرير الجينوم قادرا على إنشاء رئيسيات معدلة وراثيا بدقة، من المحتمل أن يكون هناك اهتمام متزايد باستخدام مثل هذه الرئيسيات لدراسة الدماغ، على الرغم من الجدل المحتمل الذي قد يولده هذا الأمر على صعيد القضايا الأخلاقية.

في يناير 2014 برهن ويزي جي Weizhi Ji وزملاؤه في «مختبر يونان الرئيس للأبحاث الطبية الحيوية على الرئيسيات» Yunnan Key Laboratory of Primate Biomedical Research في الصين أنه يمكن تطبيق تحرير الجينوم في الرئيسيات. إذ استخدموا «كريسبر/كاس9» لتعطيل «جين مستقبل منشط بمكاثر البيروكسيسوم النمط غاما» peroxisome proliferator-activated receptor gamma (اختصارا: الجين PPARγ) و«جين تنشيط التأشيب 1» recombination activating gene 1، (أو اختصارا: الجين RAG1) في قردة مكاك سينومولغوس cynomolgus macaque[87]. استهدف جي وفريقه الجينات في بويضات المكاك المخصبة، ثم زرعوها في أمهات بديلة surrogate mothers. عُطلت الجينات في اثنين من النسل الناتج، أطلق عليهما نينغ نينغ Ningning ومينغ مينغ Mingming. ينظم الجين PPARγ عملية التمثيل الغذائي ويؤدي الجين RAG1 دورا في المناعة، ويعكف الباحثون الآن على دراسة تأثير فقدان هذه الجينات في هذه الوظائف الجسدية. استهدف فريق جي في وقت لاحق جين البروتين ديستروفين dystrophin - وهو الجين المعيب لدى الأشخاص الذين يعانون مرض دوشين لضمور العضلات Duchenne muscular dystrophy (اختصارا: المرض

DMD) - في قردة المكاك الريسوسي Rhesus macaque، ووجدوا أن هذا سبَّب تنكسا عضليا شديدا مماثلا لما يلاحظ عند البشر المصابين بهذا المرض[88]. لذلك، قد يكون المكاك نموذجا مفيدا لدراسة مثل هذه الأمراض التي تصيب البشر.

لكن الاهتمام الرئيس في الرئيسيات المعدلة وراثيا موجه نحو دراسة اضطرابات الدماغ. والعلماء في معهد ماكغفرن أخذوا هذا الأمر في الاعتبار، وهم الآن يعملون على «كريسبر/كاس9» لإنشاء قردة مكاك معدلة وراثيا، وكذلك قردة «مارموست» marmosets، وهي نوع من الرئيسيات أصغر حجما ويتمتع بدورة تكاثر أسرع[89]. ولما كان كلا النوعين اجتماعيين جدا ويتمتعان بأنماط اتصال عالية التنظيم، فإنهما سيوفران مسارا جديدا قيما لتقييم دور الجينات المشاركة في التفاعل الاجتماعي. الهدف أولا هو محاولة توليد رئيسيات مصابة بحالة مشابهة للتوحد، ثم الانتقال إلى مرض انفصام الشخصية وغيره من الاضطرابات. ستكون نماذج الرئيسيات هذه مهمة لفهم ليس فقط البيولوجيا الأساسية للاضطرابات العقلية، ولكن أيضا لاختبار الأدوية الجديدة. هذا، ويأمل روبرت ديسيمون أن توفر لنا نماذج الرئيسيات منصات اختبار وخيارات علاجية أفضل[90].

هكذا هي إذن إمكانات تحرير الجينات في الرئيسيات، لكن تطبيق التكنولوجيا بهذه الطريقة يثير الجدل. إذ يعتقد تروي سيدل Troy Seidle، من جمعية الرفق بالحيوان الدولية Humane Society International، أنه يجب أن يكون هناك حظر صريح للتلاعب الجيني في الرئيسيات: «لا يمكنك التلاعب وراثيا برئيسيات غير بشرية واعية من دون المساس برفاهها مساسا شديدا. ستظل الرئيسيات المعدلة وراثيا ذكية بالقدر نفسه، وواعية للمعاناة الجسدية والنفسية بقدر وعي نظيراتها غير المعدلة وراثيا نفسه، ومسؤوليتنا الأخلاقية تجاهها ليست أقل من ذلك»[91]. قد يكون لمثل هذه المعارضة تأثير في البلدان التي كانت مهيأة من جميع النواحي الأخرى لتطوير استخدام الرئيسيات المعدلة وراثيا في أبحاث الدماغ. في الولايات المتحدة الأمريكية، أوقفت شركات الطيران التجارية بالفعل جميع شحنات الرئيسيات عبر الجو، وصار من الصعب على الباحثين نقل الحيوانات[92]. كذلك، اتخذت عديد من شركات الطيران في أوروبا خطوات مماثلة، على الرغم من أن الخطوط الجوية الفرنسية لاتزال تقدم هذه الخدمة. وأظهر تقرير حديث أن مبادرة الاتحاد الأوروبي

التوفيقية، التي كان من المفترض أن توازن بين رفاه الرئيسيات مع السماح ببعض الأبحاث بشأن هذه المجموعة الحيوانية، معرضة بالفعل للخطر بفعل الضغط السياسي من قبل نشطاء حقوق الحيوان[93].

نتيجة لذلك، قد تنتقل الأبحاث والدراسة المستقبلية للرئيسيات المعدلة وراثيا إلى البلدان التي تقل فيها الضغوطات الأخلاقية بشأن مثل هذه الأبحاث. وكما ذكرنا سابقا في هذا الجزء من الكتاب، كان أول استخدام ناجح لتحرير الجينوم لإنشاء مثل هذه الرئيسيات المعدلة في الصين. وليس للصين مواقف أكثر تساهلا مع أبحاث الرئيسيات فقط، بل تستثمر أيضا أموالا كبيرة في هذا المجال. وخير مثال على ديناميكيات هذا الوضع يتجلى في التغير الذي طرأ على أحوال مختبر يونان الرئيس للأبحاث الطبية الحيوية للرئيسيات في كونمينغ، وهو المعهد الذي أعلن فيه ويزي جي وزملاؤه ولادة أول الرئيسيات المحررة الجينات. إذ يتذكر جي ذلك عندما بدأ حياته المهنية للمرة الأولى في «معهد كونمينغ لعلم الحيوان» Kunming Institute of Zoology في العام 1982 قائلا: «لم يكن لدينا وقتها تمويل كافٍ للبحث. وكنا نجري أبحاثا بسيطة جدا، مثل دراسة كيفية تحسين تغذية الرئيسيات»[94].

أدى النمو اللاحق للاقتصاد الصيني إلى نمو الطموحات العلمية للبلاد، إذ تُستثمر أموال طائلة لتحويل معهد أبحاث الرئيسيات في كونمينغ. وهو يضم الآن 75 عنبرا مغطى للرئيسيات، ويضم أكثر من 4 آلاف حيوان، تقضي وقتها في التأرجح على سلالم معلقة وتتسلق الحوائط الشبكية منطلقة إلى الأعلى والأسفل، بينما يعتني بها 60 حارسا مدربا على رعاية الحيوانات بدوام كامل[95]. كما يحتوي المعهد أيضا على مرافق فسيحة لإنشاء المركبات باستخدام تقنية تحرير الجينوم، وأنظمة الحقن المجهري لحقن تلك المركبات في بويضات القردة المخصبة، وحاضنات لزراعة الأجنة الناتجة، ومرافق لنقل تلك الأجنة إلى الأمهات البديلة. لذلك، على الرغم من طموحات مراكز العلوم الأمريكية الراسخة مثل معهد ماكغفرن لتطوير القردة المعدلة وراثيا من أجل دراسات وظائف المخ، فإن الإنجازات الخارقة المستقبلية في هذا المجال قد تحدث في المعاهد الصينية مثل تلك الموجودة في كونمينغ.

جين اللغة

من المرجح أن يؤدي استخدام الرئيسيات المعدلة وراثيا في دراسات الاضطرابات العقلية إلى زيادة فهمنا لمثل هذه الاضطرابات بيد أن هذه الدراسات تثير الجدل أيضا. ولكن السؤال الأكثر إثارة للجدل هو ما إذا كان من الممكن استخدام الرئيسيات للنظر في الأساس البيولوجي للتفرد البشري. لتكرار ما قلناه، البشر فريدون من نوعهم بين الأنواع الحية كلها، وذلك من حيث قدرتنا على إدراك الوعي الذاتي وقدرتنا على تغيير العالم من حولنا باستخدام الأدوات. وفي المحصلة، يجب أن يعكس هذا الأمر الاختلافات في الجينوم البشري مقارنة بالأنواع الأخرى. السؤال إذن هو ما إذا كان التعديل الجيني ودراسة الرئيسيات هما أحد الطرق للتوصل إلى رؤى عميقة بشأن الأساس البيولوجي للتفرد البشري، وإلى أي مدى يمكن اعتبار متابعة مثل هذا البحث أمرا مقبولا أخلاقيا.

مثلا، هل يمكن لاستخدام الرئيسيات المعدلة وراثيا أن يكشف عن الأساس البيولوجي للغة البشرية؟ حتى وقت قريب، لم يكن لدى العلماء أي فكرة عن الجينات التي تدعم القدرة الفريدة لنوعنا البشري على التواصل باستخدام نظام من الرموز المجردة – أي الكلمات. ولكن في العام 2001 درس فريق بقيادة أنتوني موناكو Anthony Monaco وسيمون فيشر Simon Fisher من جامعة أكسفورد عائلة بريطانية تضم كثيرا من الأعضاء الذين واجهوا مشكلة في النطق، وتجميع الكلمات معا، وفهم الكلام، وأظهرا أن هؤلاء الأفراد لديهم خلل في جين «بروتين صندوق الرأس المتشعب 2» forkhead box protein 2 (أو اختصارا: البروتين FOXP2). وفي رأي فيشر، الذي يعمل الآن في معهد ماكس بلانك لعلم اللغة النفسي Max Planck Institute for Psycholinguistics في نيميغن Nijmigen بهولندا، أن هذا الاكتشاف: «فتح نافذة جزيئية على الأساس العصبي للكلام واللغة»[96]. ولكن، على الرغم من أن الجين FOXP2 أُشيد به في البداية باعتباره «جين اللغة»، فإن مسألة دوره الدقيق في اللغة البشرية قد تعقدت بسبب الاكتشاف اللاحق بأن هذا الجين موجود في كثير من الأنواع الحيوانية الأخرى[97].

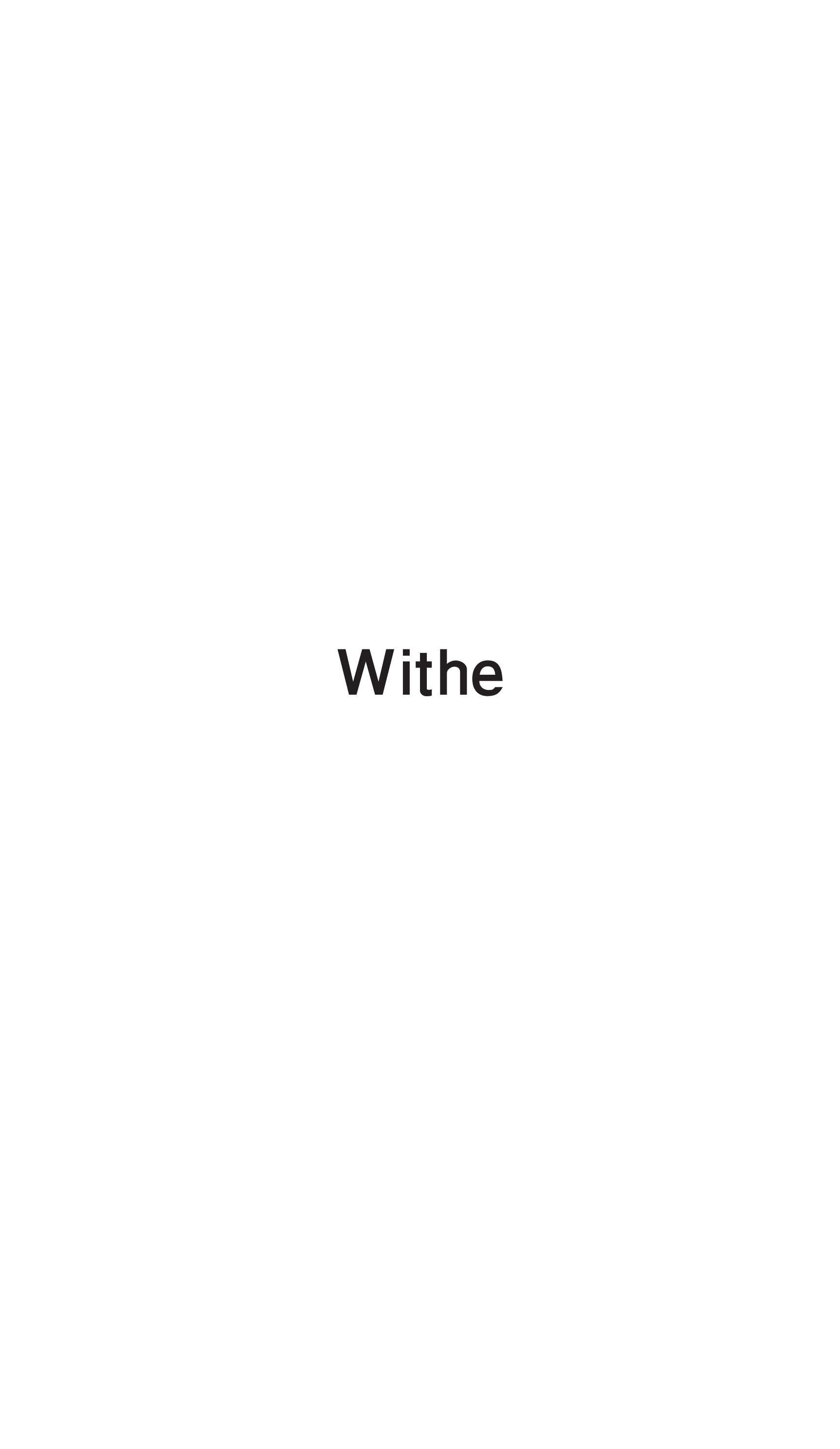
بدلا من ذلك، تركز الانتباه على حقيقة أن البروتين FOXP2 البشري يختلف عن نسخة الشمبانزي في حمضين فقط من الأحماض الأمينية، وهناك اختلاف ثالث

في الأحماض الأمينية في نسخة الفأر، مما يشير إلى أن مثل هذه الاختلافات يمكن أن تكون أحد أسباب قدرة نوعنا البشري على إنشاء اللغة مقارنة بأنواع الثدييات الأخرى، بما في ذلك القردة[98]. هذا، وتشير دراسة حديثة إلى أن إحدى وظائف البروتين FOXP2 هي تنظيم عدد الوصلات العصبية - أو المشتبكات العصبية - في الدماغ، وهو الدور الذي يؤديه جزئيا من خلال تنظيمه لجين آخر، يُدعى مكرر سوشي المحتوي على بروتين مرتبط بـ «الكروموسوم إكس 2» sushi repeat containing protein X-linked 2، (اختصارا: الجين SRPX2) يُشارك في تشكيل المشتبك العصبي[99].

ولكن، لايزال من غير الواضح بالضبط كيف يمكن أن يرتبط كل هذا بالقدرة اللغوية لدى البشر. للتوسع في استكشاف هذا السؤال، في العام 2009، ابتكر فيشر وزملاؤه فأرا بجينات مضافة جرى فيه استبدال الجين FOXP2 الخاص بالفئران بالنسخة البشرية[100]. أظهرت دراسة أولية لمثل هذه الفئران أنها تنتج صيحات إنذار أكثر تواترا وتعقيدا، بينما أظهرت دراسة حديثة أنها أفضل في الاستجابة للإشارات التي تتطلب التعلم المتكرر في أثناء تعلم العثور على طريقها في متاهة. أحد التفسيرات لمثل هذه النتائج هو أنها تؤكد أن الاختلاف الجيني المُعين في FOXP2 الموجود في البشر هو أمر أساسي لتعقيد اللغة البشرية، بالإضافة إلى القدرة الفريدة لأطفال نوعنا البشري على تعلم مثل هذا التعقيد. لكن بعض النقاد يشككون في الاستنتاجات التي يمكن استخلاصها من الدراسات التي أُجريت على الفئران، نظرا إلى الاختلافات الكبيرة من حيث حجم الدماغ وبنيته، وكذلك في الطريقة التي تتفاعل بها الفئران مع البيئة المحيطة بها[101]. فرانة ورقا-خادم Faraneh Vargha-Khadem، عالمة الأعصاب Neuroscientist في جامعة يونيفيرسيتي كوليدج لندن University College London، مثلا، أشارت إلى أن الفئران تعتمد على الإشارات البصرية لمعرفة ما يجب الاضطلاع به، في حين أن الأطفال الرضع يستجيبون للإشارات الصوتية. فتقول: «إذا كنت تريد حقا التعامل مع الدارة الصحيحة [من الدماغ]، فينبغي عليك أن تعمل مع المحفزات الصحيحة»[102].

سيكون من المثير للاهتمام تقييم تأثير إدخال نسخة «مؤنسنة» من الجين FOXP2 في الرئيسيات، وكذلك دراسة تأثير تغيير نشاط الجينات الأخرى - مثل

SRPX2 - في نموذج الرئيسيات. ولكن على الرغم من أن مثل هذه الدراسات قد تؤدي إلى رؤى فريدة بشأن الأساس البيولوجي للغة البشرية، فإنه من خلال إجراء مثل هذه الدراسات من الممكن أن يُنشئ العلماءُ رئيسياتٍ ذات وعي ذاتي أكبر، مما يثير كثيرا من القضايا الأخلاقية. لذلك ليس من المستغرب أنه لا يوجد عالِم يقترح حاليا الاضطلاع بمثل هذه الدراسات. لكن في المستقبل إذا صارت الرئيسيات المعدلة وراثيا أمرا شائعا، فليس من الصعب أن نتصور أن شخصا ما، في مكان ما، سيقرر أن هذا هو مسار بحثي مناسب، ويتصرف وفقا لذلك. في الوقت الحالي، من المرجح أن تظل مثل هذه الدراسات في نطاق الخيال العلمي. وبالفعل قد يستغرق الأمر بضع سنوات قبل أن تبدأ دراسات الخنازير المعدلة وراثيا أو القردة أو غيرها من أنواع الثدييات الكبيرة في التأثير على نحو كبير في العلوم الطبية الحيوية. لكن ليست هذه هي الحال بالضرورة في مجالات الحياة الأخرى، إذ أصبحت الزراعة Agriculture والفلاحة Farming على وجه الخصوص مجالا جديدا مثيرا للجدل بالنسبة إلى تطبيقات تحرير الجينوم. لقد حان وقت الدخول إلى المزرعة الجزيئية



Withe

6

المزرعة الجزيئية

«بسبب هذه القوة غير المسبوقة للتلاعب بالحياة، يبدو أن تأثير تعديل الجينوم سيمتد إلى كل ركن من أركان المجتمع في المستقبل»

ما الذي يمكن أن يكون أكثر طبيعية من الريف البريطاني؟ سواء أكنت تتجول في الوديان المملوءة بأزهار النرجس في الربيع، أو تغطس في الأنهار المتدفقة في فصل الصيف، أو تمشي مسافات طويلة عبر سفوح التلال التي تنتشر فيها الأغنام في الخريف، فليس من الصعب أن ترى لماذا تجتذب أرض بريطانيا الخضراء الغضة كثيرا من الزوار في جميع المواسم. ولكن، على الرغم من كل صفاته المثالية، فإن الشيء الوحيد الذي لا يستطيع الريف البريطاني الادعاء أنه موجود فيه هو الطبيعة. ليس أن المشهد الطبيعي نفسه نتاج النشاط البشري فقط - وهذا يشمل المستنقعات والأراضي بالإضافة إلى رقع الحقول، لأنها كلها نتاج إزالة الغابات التي بدأت منذ 6500 عام[1] - ولكن الأنواع النباتية

والحيوانية المستأنسة التي تقطن المناطق الريفية بإنجلترا هي في حد ذاتها نتاج آلاف السنين من «الاستيلاد الانتقائي» selective breeding، كما رأينا في الفصل الأول. كانت بريطانيا رائدة تحويل الزراعة إلى صناعة لأول مرة. مع تأسيس البلاد بوصفها واحدة من أولى الدول الرأسمالية بعد الحرب الأهلية الإنجليزية، وما تلاها من اضطرابات في القرنين السابع عشر والثامن عشر، كان الطريق مفتوحا لحدوث ثورة في الزراعة[2]. من خلال الاستحواذ على الأرض المشاع التي كان الفقراء يزرعونها لقرون - وإن كان ذلك في ظل نظام إقطاعي استولى على كثير من إنتاجهم - فقد تمكن السادة الجدد في الريف البريطاني من الوصول إلى الأراضي الضرورية ليطوروها كما يشاءون، وأُتيح لهم جيش من العمال الذين لا يمتلكون أرضا ليساعدوهم على تحقيق هذا الهدف. على رغم ذلك، كان تسخيرها للتكنولوجيا مهما بالقدر نفسه بالنسبة إلى الثورة الزراعية التي ازدهرت عبر القرنين الثامن عشر والتاسع عشر، وذلك من خلال ميكنة إنتاج المحاصيل، وتربية الماشية، وتطوير شبكات النقل – من القنوات والطرق والسكك الحديد - لإيصال منتجاتها إلى المدن المتنامية للأمة.

في القرن العشرين صارت الولايات المتحدة الأمريكية رائدة الطرق الأكثر تقدما في الزراعة الصناعية. وقبيل الحرب العالمية الثانية كان معظم المزارعين الأمريكيين يزرعون مجموعة متنوعة من المحاصيل، جنبا إلى جنب تربية الماشية. وعندما أصبحت الزراعة أكثر تصنيعا، تخلى المزارعون عن أنظمة الزراعة المتنوعة لمصلحة العمليات المتخصصة جدا التي فصلت المحاصيل عن تربية الحيوانات[3]. اليوم، يتميز إنتاج المحاصيل في الولايات المتحدة بالحقول المزروعة بمحصول واحد خلال موسم معين، ويمتد ذلك عادة على مساحة شاسعة جدا. في غضون ذلك انقسمت سلسلة توريد اللحوم إلى العديد من الصناعات المتخصصة: تربية الحيوانات، زراعة محاصيل العلف، تسمين الحيوانات، ذبحها، معالجة لحومها. وبما أن إنتاج الأغذية ومعالجتها أصبحا أكثر تخصصا، فقد سمح ذلك بميكنة المهام الروتينية، مثل بذر البذور والحصاد. وفي الوقت نفسه، أصبحت الزراعة أكثر اعتمادا على الموارد المُصنعة من خارج المزرعة، مثل الكيماويات الزراعية والوقود الأحفوري[4].

اليوم، في عدد متزايد من البلدان، تُزرع الخضراوات والفواكه تحت أغطية البيوت البلاستيكية ذات الإضاءة المتطورة وأنظمة الري، بينما تُربَّى الحيوانات

بأعداد كثيفة في حظائر مزدحمة، كالمستودعات التي تحتوي على صفوف لا حصر لها من دجاج المحاضن battery hens المحشور في أقفاص صغيرة، أو الأبقار الحلابة التي لا ترى ضوء النهار أبدا[5]. مثل هذه الزراعة المكثفة تستخدم كميات كبيرة من المواد الكيميائية، سواء الأسمدة لتعزيز نمو النبات، أو مبيدات الأعشاب لمنع نمو الأعشاب الضارة، أو المضادات الحيوية للتحكم في العدوى التي يمكن أن تنتشر بسرعة بين الحيوانات القريبة بعضها من بعض. وبفضل تبني مثل هذه الممارسات الزراعية المكثفة، فإن الصين تنتج الآن ثلث اللحوم في العالم، وهذا هو السبب وراء القفزة الهائلة في استهلاك سكانها اللحوم، وذلك من 4 كغم إلى 61 كغم للفرد بين العامين 1961 و2010[6].

وبعيدا عن المخاوف بشأن رفاه الحيوان، فإن ممارسات الزراعة الحديثة تسبب أيضا عددا من المشكلات، إحداها تلوث البيئة بمبيدات الأعشاب وتسرب الأسمدة إلى المياه السطحية fertilizer run-off. ومن العوامل الأخرى انتشار العدوى بين الحيوانات التي تُربَّى في الحظائر بأعداد كثيفة، مما يشكل خطرا على الصحة بسبب اللحوم الملوثة، في حين أن الاستخدام المستمر للمضادات الحيوية للسيطرة على هذه العدوى هو أحد العوامل الكامنة وراء تطور البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية، والتي من المحتمل أن تكون لها عواقب وخيمة في المستقبل على صحة الإنسان. في الآونة الأخيرة، حذرت وزارة حماية البيئة الصينية من أن «واضعي السياسات الصينيين يرون أن نموذج الإنتاج المكثف للحم الخنزير في الولايات المتحدة هو الحل لمشكلات سلامة الغذاء في الصين. ولكن نظام الزراعة الصناعي هذا هو بالضبط الذي أدى إلى مشكلات وخيمة على صعيد البيئة والصحة العامة ورفاه الحيوان في الولايات المتحدة»[7]. كما أن هناك جانبا آخر من جوانب الزراعة الحديثة، يتمثل في تزايد تحكم الشركات العملاقة متعددة الجنسيات في إنتاج الغذاء، بدءا من تطوير أصناف جديدة من البذور النباتية، مرورا بزراعتها في الأرض وحصادها، وصولا إلى معالجة الأطعمة النباتية والحيوانية.

اليوم، حيث أعيش في أكسفورد بإنجلترا، من المسلَّم به أنه يمكنني الذهاب إلى أي سوبر ماركت محلي وشراء اللحم البقري من بوليفيا، أو السبانخ من إسبانيا، أو الروبيان النمر من تايلاند. الدول التي توفر مثل هذه المنتجات شديدة التنوع إلى

درجة أنه من المشكوك فيه ما إذا كان هناك العديد من الأشخاص الذين ينتبهون حتى إلى منشأ معظم ما يشترونه. في بعض البلدان المتقدمة هناك رد فعل متزايد ضد تصنيع وعولمة الزراعة؛ وكثير من المطاعم البريطانية الراقية تتباهى الآن بالمكونات الغذائية المحلية والموسمية والعضوية في أطباقها[8]. ولكن، نظرا إلى أن مثل هذه المواد الغذائية أغلى ثمنا، فهذا يؤدي على نحو متزايد إلى نشوء فئتين من العملاء، ليس فقط من حيث تناول الطعام في المطاعم ولكن أيضا على صعيد التسوق في محلات السوبر ماركت - حيث إن الأطعمة التي توصف بأنها أكثر «أخلاقية» وأغلى ثمنا تتميز بالمسميات التي تحملها مثل «التجارة العادلة» Fair Trade أو «الأفخر» Finest.

هناك اتجاه آخر يتمثل في الأعداد المتزايدة من ممرات السوبر ماركت المخصصة للأغذية المُعالجة processed food. شهدت السنوات الأخيرة ارتفاعا كبيرا في أسعار المواد الغذائية، حيث ارتفعت في بريطانيا بنسبة 32 في المائة في الفترة من العام 2007 إلى العام 2012 وفقا للأرقام الرسمية البريطانية. أما في الولايات المتحدة الأمريكية فقد أظهر تقرير العام 2012 أن تضخم أسعار الغذاء كان الأعلى في 36 عاما[9]. وتعني هذه الزيادات أن الفقراء ركزوا على المنتجات المُعالجة الأرخص ثمنا على حساب الأسماك الطازجة واللحوم والفواكه[10]. ويُعد توافر الأطعمة الرخيصة «السريعة» junk food عاملا رئيسا في «وباء» السمنة المفرطة الذي يجتاح الآن بريطانيا والولايات المتحدة الأمريكية ودولا غربية أخرى، مما يؤدي بحد ذاته إلى ارتفاع كبير في نسبة الإصابة بداء السكري[11]. كما أدت اللحوم ومنتجات الألبان المُعالجة إلى ظهور وباء داء السكري في الصين، حيث يقع 50 في المائة من السكان في فئة ما قبل السكري pre-diabetes، في حين أن 11 في المائة مصابون بالسكري بالفعل (مقارنة بـ 1 في المائة في العام 1980)[12].

إطعام البشر

في حين أنه من المهم الاعتراف بالمشكلات المرتبطة بتصنيع وعولمة الزراعة، سيكون من الخطأ التقليل من أهمية نجاحها في إطعام سكان العالم المتزايدين، وإن كان ذلك مع استمرار التفاوتات الهائلة في توزيع الغذاء. لكن هل يمكن أن

تستمر هذه الأساليب في إطعام الكوكب في المستقبل؟ قدرة إنتاج الغذاء على مواكبة تعداد سكان العالم، الذي ارتفع من 3 مليارات إلى 7 مليارات بين العامين 1960 و2011، تُعزى في المقام الأول إلى الزيادة الملحوظة في غلات المحاصيل مع التوسع الطفيف فقط في الأراضي المزروعة والتي تحققت في هذه الفترة الزمنية بفضل «الثورة الخضراء» Green Revolution[13]. بقيادة عالم الوراثة النباتية المولود في ولاية آيوا نورمان بورلوغ Norman Borlaug، أدخلت الثورة الخضراء أنواعا أكثر إنتاجية من القمح والذرة والأرز في أجزاء كثيرة من العالم، جنبا إلى جنب زيادة استخدام الأسمدة والري. أدت الزيادة الناتجة في غلة المحاصيل إلى تغذية الناس مباشرة، وكذلك الماشية التي توفر اللحوم. لكن قصة نجاح الثورة الخضراء لا ينبغي أن تعمينا عن المشكلات التي لاتزال قائمة، حيث يقدر أن 795 مليون شخص - واحد من كل تسعة أشخاص على هذا الكوكب - يفتقرون إلى الغذاء الكافي ليعيشوا حياة صحية فاعلة[14]. وهناك العديد من المشكلات المتوقعة في المستقبل. منذ مطلع الألفية على الأقل، بدأت الزيادات في محاصيل القمح والأرز وغيرها من محاصيل الحبوب تظهر علامات التباطؤ في إنتاج الغلة[15][16]. ومن المتوقع أن يصل تعداد سكان العالم إلى 9 مليارات نسمة على الأقل بحلول العام 2050، كما أن الأدلة الحديثة تشير إلى أن الانخفاض في الغلة مرتبط بالاحترار العالمي global warming.

وجدت دراسة أجراها ديفيد لوبيل David Lobell، عالم البيئة Environmental scientist من جامعة ستانفورد Stanford University، وولفرام شلينكر Wolfram Schlenker، الاقتصادي من جامعة كولومبيا، أنه في الفترة من العام 1980 إلى العام 2008، أدى تغير المناخ إلى انخفاض إنتاجية القمح والذرة. على رغم ذلك، استمرت الغلات في الارتفاع خلال تلك الفترة، لكن الإنتاج الكلي كان أقل بنسبة 2 إلى 3 في المائة مما كان يمكن أن يكون لولا الاحترار العالمي[17]. تشير هذه النتيجة إلى أن تغير المناخ - الذي يوجد إجماع واسع في الدوائر العلمية على أنه نتيجة للنشاط البشري - لم يؤثر سلبا بالفعل في إنتاج الغذاء فقط، بل إن هذا التأثير السلبي سوف يشتد مع ارتفاع حرارة الكوكب[18]. والجانب المثير للقلق على نحو خاص في هذه النتائج البحثية هو أن الزراعة لم

تتكيف مع زيادة تواتر الأيام الحارة. إذ يقول شلينكر: «أكثر ما أدهشني وينبغي أن نستنير به ونحن نمضي قدما هو أن هناك تقدما هائلا في التربية الزراعية agricultural breeding... ولكن إذا نظرت إلى الحساسية للحرارة الشديدة، فستبدو أنها بالسوء نفسه الذي كانت عليه في خمسينيات القرن العشرين. نحن بحاجة إلى محاصيل أفضل في التعامل مع المناخات الحارة»[19].

أحد الأسئلة المهمة هو ما الدور الذي قد يؤديه تحرير الجينوم في مثل هذه الحالة؟ على وجه الخصوص، هل من المحتمل أن يكون لهذه التكنولوجيا تأثير أكبر من أساليب التعديل الوراثي السابقة؟ رُوِّج لهذه الحجة في الأصل من قبل شركات مثل مونسانتو وباير Bayer ودوبونت كجزء من ثورة خضراء جديدة من شأنها زيادة إنتاج الغذاء على نحو كبير. ولكن، كما رأينا في الفصل الثاني، فإن تطبيق التكنولوجيا المعدلة وراثيا في الزراعة كان أبعد ما يكون عن قصة النجاح المتوقعة. لا يعني ذلك أننا يجب أن نقلل من تأثير المحاصيل القياسية المعدلة وراثيا. إذ تقدر الدراسات الاستقصائية الحديثة أن أكثر من 170 مليون هكتار من هذه المحاصيل تُزرع في جميع أنحاء العالم، وهو ما يمثل نسبة واحد من اثني عشر من الأراضي الصالحة للزراعة في العالم[20]. والآن في الولايات المتحدة، عُدِّل معظم الذرة وفول الصويا والقطن وراثيا لمقاومة الآفات الحشرية أو مقاومة مبيدات الأعشاب المستخدمة للتخلص من الأعشاب الضارة. وفي الهند يمثل القطن المقاوم للحشرات 96 في المائة من القطن المزروع في البلاد. ولكن، ليس من الواضح ما إذا كانت المحاصيل المعدلة وراثيا قد أدت إلى زيادة إنتاج الغذاء في جميع أنحاء العالم أو انخفاض الأسعار بالنسبة إلى المستهلكين. فكمية الذرة وفول الصويا المعدلة وراثيا التي تُستخدم على نحو مباشر للاستهلاك البشري قليلة جدا؛ في حين أن كثيرا منها يُستخدم علفا للحيوانات وفي إنتاج الوقود الحيوي. وهكذا فإن النجاح التجاري الذي حققته هذه المحاصيل المعدلة وراثيا كبير جدا إلى درجة أن المزارعين الأمريكيين يزرعونها لهذه الأغراض بدلا من زراعتها باعتبارها مصدرا غذائيا رئيسا للبشر - أي القمح - مع ما لذلك من آثار سلبية على المستهلكين العاديين. وهكذا فإن مساحة 56 مليون فدان من القمح زُرعت في العام 2012، وهذا شكل تراجعا مقارنة بالعام 2000 الذي شهد زراعة 62 مليون فدان. ومع انخفاض العرض ارتفع

سعر بوشل bushel(*) القمح، من 2.50 دولار في العام 2000 إلى ما يقرب من 8 دولارات في العام 2012[21].

إلى حد ما، فإن التطبيق التجاري لتكنولوجيا التعديل الوراثي على أنواع حية قليلة فقط تتمتع بنطاق محدود من الخصائص الجديدة، مثل مقاومة الحشرات وتحمل مبيدات الأعشاب، هو انعكاس لاستمرار الوضع المثير للجدل للمحاصيل المعدلة وراثيا. فالمعارضة العامة والمتطلبات التنظيمية رفعتا من تكلفة تطوير النباتات المحورة جينيا. وهذا هو السبب الذي جعل جميع النباتات المعدلة وراثيا تقريبا حتى الآن من المحاصيل المربحة والتي تُزرع على مساحات شاسعة، مثل فول الصويا والذرة والقطن، كما أنه السبب الذي جعل التكتلات التجارية العملاقة الوحيدة المستعدة للاستثمار في مثل هذه المحاصيل، وفقط لمجموعة محدودة من المنتجات، خصوصا غير المصممة للاستهلاك البشري المباشر. إضافة إلى ذلك، فإن الجدل السياسي المستمر بشأن المحاصيل المعدلة وراثيا يعني أن هذه المحاصيل لا تُطور في بعض أجزاء العالم نهائيا. لذلك في أوروبا، منذ أن أُنتِج أول محصول معدل وراثيا في العام 1994 - طماطم أُخِّر نضجها، مما أعطاها مدة صلاحية أطول - منح الاتحاد الأوروبي ترخيصين فقط لزراعة المحاصيل المعدلة وراثيا: أحدهما للنباتات المصممة لمقاومة العثة الحفارة للذرة corn borers وآخر للبطاطس النشوية المستخدمة في صنع الورق[22].

إن القيود المفروضة على المحاصيل المعدلة وراثيا السابقة بعيدة كل البعد عن أن تكون سياسية. وكما رأينا في الفصل الثاني، تتمثل إحدى مشكلات تكنولوجيا التعديل الوراثي القياسية في أنها تنطوي على إدخال عشوائي لجين أجنبي في جينوم الخلية المضيفة. وهذا لا يعني فقط أن التكنولوجيا غير قادرة على إجراء تعديلات طفيفة كتلك التي تحدث في الفأر المُعدل بتعطيل الجينات أو بإضافة الجينات، ولكنه يعني أيضا أن الجين المُدخل قد يعطل بعض الجينات الأخرى في جينوم المضيف، مما يؤدي إلى نتائج غير مرغوب فيها، وربما سلبية. في الوقت نفسه، هذه العملية تفتقر إلى الكفاءة؛ لذلك عادة ما يُضمَّن جين مقاوم للمضادات الحيوية

(*) البوشل هو وحدة حجم إنجليزية للحبوب، حيث إن كل بوشل قمح يعادل 27.2155 كلغ. [المراجع].

في المركب الجيني المعدل حتى يمكن التعرف على الخلايا النباتية التي تتضمن هذا المركب[23]. وكما رأينا أيضا في الفصل الثاني، أدى ذلك إلى مخاوف من انتقال هذه المقاومة إلى البكتيريا الضارة.

الدقة والسرعة

في المقابل، يمكن استخدام تحرير الجينوم لخلايا النبات، كما هي الحال مع الأنواع الأخرى من الخلايا، لتعطيل جينات معينة أو إدخال تغييرات أكثر دقة، مثل استبدال نوع من الأحماض الأمينية بآخر، على غرار ما يحدث في مرض مثل فقر الدم المنجلي عند البشر[24]. والدليل على مدى أهمية تعديل الجينوم في مجال الأعمال التجارية الزراعية تجلى في أكتوبر 2015 عندما أُعلن عن توقيع شركة «دوبونت» اتفاقية مع شركة «كاريبو بايوسينسز» التابعة لجنيفر دودنا لتطوير تقنية «كريسبر/ كاس9» كتقنية رئيسة جديدة لإنتاج المحاصيل[25]. الواقع أن شركة «دوبونت» تقول إنها تستخدم بالفعل هذه التكنولوجيا لإنتاج ذرة مقاومة للجفاف وقمح مُعدل بطريقة تمكنه من التكاثر كهجين hybrid، بدلا من التلقيح الذاتي self-pollination الذي يتكاثر من خلاله في العادة[26]. والنباتات الهجينة النمو، يمكنها زيادة الغلة بنسبة 10 أو 15 في المائة. من الناحية النظرية، وعلى عكس تقنيات التعديل الوراثي السابقة، يُفترض ألا يترك تحرير الجينوم أي أثر في جينوم الخلية المضيفة باستثناء التغيير الهندسي الدقيق.

في الممارسة العملية، لم تكن الدراسات الأولية تُدخل «الحمض الريبي الدليل» المستخدم في تقنية «كريسبر» والبروتين «كاس9» على نحو مباشر، ولكن على شكل مركبات من الحمض النووي تُعبر عن إنزيمات الحمض الريبي الدليل و«كاس9» في الخلية النباتية المُتلقية. لإدخال بنى الحمض النووي هذه في الخلية، فإن الطريقة المستخدمة هي الطريقة المستخدمة سابقا لإنشاء محاصيل معدلة وراثيا بالطريقة القياسية، أي أن المركب الجيني يُنقل إلى الخلية بواسطة آفة بكتيرية تعرف باسم بكتيريا «التدرن التاجي» Agrobacterium tumefaciens[27]. وفي نهاية المطاف، قد ينتهي الأمر بالحمض النووي لهذه البكتيريا في جينوم النبات. وحتى إذا لم تُستخدم هذه الآفة، فإن إدخال بنى الحمض النووي «كريسبر/ كاس9» في خلية

نباتية باستخدام طرق أخرى يعني أن الحمض النووي قد يندمج في جينوم النبات. ولكن، جين-سو كيم Jin-Soo Kim وزملاءه في جامعة سيئول الوطنية Seoul National University ركبوا إنزيم «كاس9» على الحمض النووي الريبي الدليل، واستخدموا المذيبات solvents لإدخال المركب الناتج في النبات. وفي ورقة بحثية نُشرت في مجلة «نيتشر بيوتكنولوجي» Nature Biotechnology في أكتوبر 2015، أفاد كيم وفريقه أن أسلوبهم يمكن أن يقضي على جينات مختارة في نباتات التبغ والأرز والخس. يقول كيم: «من حيث المنهج العلمي، فإن طريقتنا هي مجرد تحسين آخر في مجال تحرير الجينوم. ولكن، من حيث اللوائح والقبول العام، يمكن أن تكون طريقتنا رائدة»[28]. لما كانت المذيبات قد استخدمت لإدخال البنى في خلايا النبات، فلا حاجة إلى اختيار سمات مقاوِمة للمضادات الحيوية. وبالنظر إلى إمكانية تطبيق تحرير الجينوم على أي نوع نباتي عمليا، فإن هذه التكنولوجيا لديها إمكانات أكبر بكثير للزراعة مقارنة بالطرق السابقة.

إحدى الطرق التي تتجلى بها إمكانات تحرير الجينوم في النباتات بالفعل هي في مجال مكافحة الأمراض. لفحة البطاطس potato blight من الفطريات التي اشتُهرت بدورها في إشعال المجاعة الكبرى التي عصفت بأيرلندا في أواخر أربعينيات القرن التاسع عشر[29]. وتتحدث روايات شهود عيان من تلك الفترة عن النباتات المصابة التي تنبعث منها رائحة كريهة وهي تسودُّ وتذبل أمام أعين الفلاحين الأيرلنديين غير المصدقين ما يرونه. وعلى الرغم من أنها كانت كارثة طبيعية في البداية، فإن أيديولوجية عدم التدخل التي تبنتها الدولة البريطانية في ذلك الوقت هي التي أدت إلى تفاقم تلك المأساة الإنسانية على أعتاب إنجلترا[30]. فمن ناحية، كان هذا يعني أن الحكومة رفضت تقديم المساعدات الغذائية الضخمة اللازمة بسبب المخاوف من أن ملاك الأراضي الإنجليز والشركات الخاصة سيتضررون من تقلبات أسعار المواد الغذائية التي قد تنتج عن ذلك. ومن ناحية أخرى، أدى ذلك إلى شحن كميات كبيرة من القمح والشعير والشوفان المزروع محليا من موانئ مثل ليمريك Limerick ووترفورد Waterford إلى إنجلترا طوال سنوات المجاعة لتُباع بأعلى الأسعار، على الرغم من أن الأيرلنديين المحليين كانوا يموتون جوعا. وبحلول نهاية المجاعة، سببت مثل هذه السياسات موت ما لا يقل عن مليون شخص - ما

يقرب من ثُمن السكان - واضطر مليونان آخران إلى الهجرة. في غضون خمس سنوات من المجاعة، انخفض عدد السكان الأيرلنديين بمقدار الربع[31].

اليوم لاتزال تلك اللفحة تشكل مشكلة رئيسة لمزارعي البطاطس. على الرغم من أن مبيدات الفطريات متاحة الآن لعلاج العدوى، فإن السيطرة على الفطريات تتطلب كميات كبيرة من هذه المبيدات. لذلك في بريطانيا وحدها ينفق المزارعون 60 مليون جنيه إسترليني على مبيدات الفطريات كل عام لمكافحة الآفات، وفي الموسم السيئ يمكن أن تمثل الخسائر وإجراءات المكافحة مجتمعة نصف التكلفة الإجمالية لزراعة البطاطس. وبسبب مرض اللفحة، تعد البطاطس من أكثر المحاصيل المعالجة بالمبيدات الحشرية. في شمال أوروبا يرش المزارعون عادة محصول البطاطس من 10 إلى 15 مرة في السنة. ولكن في فبراير 2014 استخدم جوناثان جونز Jonathan Jones وزملاؤه في مركز جون إينيس John Innes Centre في نورويتش تحرير الجينوم لإنشاء بطاطس معدلة وراثيا مقاومة للفطريات[32]. لتحقيق ذلك، أدخل الباحثون تنويعا جينيا - موجودا في نوع من البطاطس البرية المقاومة للفحة من أمريكا الجنوبية - إلى صنف من البطاطس الشعبية المعروفة باسم ديزيريه Désirée. يقول جونز «التهجين باستخدام أصناف برية قريبة هو عملية شاقة وبطيئة، وبحلول الوقت الذي يُدخَل فيه الجين بنجاح في النوع غير البري، ربما سيكون العامل الممرض في المراحل المتقدمة من اللفحة قد طور بالفعل القدرة للتغلب على ذلك الجين. باستخدام الرؤى الجديدة بشأن كل من العامل الممرض والبطاطس المضيف، يمكننا استخدام تكنولوجيا التعديل الوراثي لقلب التوازن التطوري لمصلحة البطاطس ضد المراحل المتقدمة من اللفحة»[33].

الواقع أن هناك بالفعل تحركات لاستخدام تحرير الجينوم لإدخال مقاومة الأمراض في مجموعة متنوعة من المحاصيل. لهذا السبب يخطط جين سو كيم لاستخدام هذا الشكل من «كريسبر/ كاس9» لتطوير موز مقاوم للأمراض. حاليا يواجه النوع الأكثر شعبية من هذا النبات، الذي يُعرف بـ «كافنديش» Cavendish، تهديدا من قبل أحد أنواع فطريات التربة المدمرة، وقريبا قد يقضي على هذا الصنف تماما.

بيد أنه وفقا لعالم أمراض النبات جورج ماهوكو George Mahuku من المعهد الدولي للزراعة الاستوائية International Institute of Tropical Agriculture،

فإن هذا الاحتمال يمثل «تهديدا خطيرا لسبل العيش والأمن الغذائي... ففي أفريقيا يعتبر الموز ضروريا للأمن الغذائي وتوليد الدخل لأكثر من 100 مليون شخص»[34]. أما كيم فيحبذ تحرير الجينوم بهذه التقنية للقضاء على المُستقبِلات التي يستخدمها الفطر لغزو خلايا نبات الموز. ويقول «سننقذ الموز حتى يتمكن أطفالنا وأحفادنا من الاستمتاع بهذه الفاكهة»[35].

أخيرا، أنتج فريق بقيادة كاكسيا غاو Caixia Gao - من معهد علم الوراثة وعلم الأحياء النمائي Genetics and Developmental Biology في بكين - قمحا مقاوما لفطر يسمى البياض الدقيقي powdery mildew، وهو آفة رئيسة لأهم مصدر غذائي في العالم[36]. عطل الباحثون جينات موجودة في جينوم القمح تُرمِّز للبروتينات التي تمنع الدفاعات ضد هذا العفن الفطري. وشكّل هذا تحديا خاصا، لأن جينوم القمح يحتوي على ثلاث نسخ من معظم جيناته. لكن باستخدام كل من تقنيات الإنزيمات TALENs و«كريسبر/ كاس9»، قالت غاو «إننا أحكمنا قبضتنا الآن على النسخ الثلاث جميعها، وفقط بتعطيل هذه النسخ الثلاث يمكننا الحصول على هذا النمط الظاهري phenotype المقاوم [للعفن]»[37]. في الوقت نفسه، استخدم أخيرا دانييل فويتاس Daniel Voytas - من جامعة مينيسوتا University of Minnesota في مينيابوليس – «كريسبر/ كاس9» لاستهداف الفيروس التوأمي geminivirus - وهو آفة محاصيل شائعة تصيب أنواعا نباتية تتراوح من الفاصوليا إلى الشمندر[38]. وهذا مهم لأن فيروسات النباتات تسبب خسائر فادحة في إنتاج المحاصيل في جميع أنحاء العالم كل عام. إضافة إلى ذلك، يؤدي الاحترار العالمي إلى تفاقم العدوى الفيروسية بين المحاصيل، وذلك من خلال تعزيز النمو الفيروسي وهجرة الحشرات الناقلة للفيروس[39].

من المحتمل أن يكون لاستخدام تحرير الجينوم لإدخال سمات من أنواع برية إلى صنف محلي تطبيقات أوسع بكثير من مجرد إدخال مقاومة الأمراض. إذ يقول مايكل بالمغرين Michael Palmgren، عالم الأحياء النباتية من جامعة كوبنهاغن University of Copenhagen «تميل النباتات البرية إلى تحمل الظروف القاسية أكثر بكثير من أقاربها المزروعة. فعديد من السمات المهمة للنباتات البرية فُقدت عن غير قصد خلال آلاف السنين من تهجين المحاصيل»[40]. الواقع أن إعادة إدخال

السمات البرية هي ممارسة استخدمها المزارعون سنوات عديدة. تقليديا، يُنفَّذ هذا «التهجين العكسي» reverse breeding بتهجين المحاصيل بالأنواع البرية من النبات ذات السمات المرغوبة. لكن الهجين الناتج قد ينتهي أيضا بسمات أخرى أزالها المربون عن قصد. «فالنباتات البرية من النادر أن تكون لذيذة ومغذية وسهلة الحصاد»، كما يقول بالمغرين[41]. تستغرق عملية تحسين النبات الهجين وقتا طويلا ويصعب التحكم في نتائجها. لكن، مع تحرير الجينوم، ليست هناك حاجة إلى محاولات التلقيح المكثفة للحصول على السمة المطلوبة، مما يجعل العملية برمتها أسرع كثيرا.

اقترح بالمغرين أن «جميع المحاصيل ستستفيد من إعادة السمات البرية» Rewilding[42]، وهذا لن يحميها من الآفات والأمراض فقط، بل سيسمح لها أيضا بامتصاص المغذيات من التربة بكفاءة أعلى. ولكن، لا يتفق الجميع مع هذا الاستنتاج. إذ يقول كلاي سنيلر Clay Sneller، «مُربي النباتات» Plant breeder وعالم الوراثة Geneticist من جامعة ولاية أوهايو Ohio State University في كولومبوس: «في اعتقادي، فرضيتهم معيبة جملة وتفصيلا، يبدو أنهم يعتقدون أنه في أثناء التهجين تراكمت لدينا طفرات سلبية، وإذا تخلصنا من هذه الطفرات، فسيكون المحصول أفضل. لم يراجعوا أي أدلة تشير إلى أن هذا يحدث على نطاق واسع في الجينات المهمة حقا»[43]. مثل هذه المخاوف تظهر أنه سيكون هناك عديد من الاختلافات في الرأي بشأن أفضل طريقة لاستخدام تحرير الجينوم في الزراعة. بيد أن دقة التكنولوجيا الجديدة تعني أنه يمكن الآن فعليا إخضاع الإستراتيجيات المختلفة لاختبار عملي.

إن تحسين مقاومة النبات ضد الأمراض أو قدرته على النمو هي مجرد طريقة واحدة من الطرق التي قد يتمكن تحرير الجينوم بواسطتها من التأثير في المحاصيل. التأثير المهم الآخر سيكون في الغذاء المنتج من هذه المحاصيل. على سبيل المثال، في أبريل 2015، جرت هندسة بطاطس لا تتراكم فيها السكريات الحلوة في درجات حرارة التخزين الباردة النموذجية[44]. هذا التعديل سيطيل من عمر البطاطس، وعند قليها لن تنتج الكمية نفسها من الأكريلاميد acrylamide - وهي مادة تتراكم في بعض الأطعمة المقلية ويُشتبه أنها مادة مسرطنة. طور دانييل فويتاس

هذه البطاطس المعدلة بالتعاون مع شركة التكنولوجيا الحيوية «سيليكتيس بلانت ساينسيز» Cellectis Plant Sciences. أدى تحرير الجينوم إلى تعطيل الجين الذي يحول السكروز إلى غلوكوز Glucose وفركتوز Fructose، واستغرقت العملية نحو عام واحد فقط. ويقول فويتاس «إذا لجأت إلى التهجين فسيستغرق الأمر من 5 إلى 10 سنوات»[45]. ويزعم لوك ماتيس Luc Mathis، الرئيس التنفيذي لشركة سيليكتيس، أن تطوير البطاطس يكلف عُشر ذلك المطلوب لإنشاء نبات معدل وراثيا وطرحه في السوق.

ولعل أحد التطورات المفيدة خصوصا لصحة الإنسان هو استخدام تعديل الجينوم لإنشاء محاصيل لا تسبب الحساسية الغذائية الخطيرة.

مثلا، الحساسية من الفول السوداني شائعة جدا، وتصيب أكثر من 5 ملايين شخص في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا، بما في ذلك مليونا طفل ومراهق. كما أن انتشار هذه الحساسية آخذ في التزايد: فقد وجدت دراسة حديثة أجريت على الأطفال في الولايات المتحدة أن الحساسية من الفول السوداني قد ارتفعت ثلاثة أضعاف، من 0.4 في المائة في العام 1997 إلى 1.4 في المائة في العام 2010[46]. ولايزال سبب مثل هذه الزيادة غير معروف، وتتراوح التفسيرات من ازدياد استهلاك الأطعمة المُعالجة إلى فكرة أن زيادة معايير النظافة أدت إلى استجابات مناعية غير طبيعية لأننا لم نعد نتعرض لعديد من الجراثيم في مرحلة الطفولة. مهما كان السبب، فإن الصدمة التأقية anaphylactic shock التي يمكن أن تنجم عن مثل هذه الحساسية قد تكون قاتلة. ويمكن علاج النوبات الحادة باستخدام الأدرينالين adrenaline، ولكن هناك حالات يموت فيها الأطفال حتى بعد الحقن المتكرر بالأدرينالين[47]. لهذا السبب، يعكف العلماء حاليا على أبحاث هندسة الفول السوداني حتى لا يسبب حدوث رد فعل تحسسي. وقد حدد تحليل بروتينات الفول السوداني سبعة من هذه البروتينات التي يمكن أن تسبب الحساسية[48]. والسؤال المهم هو ما إذا كان يمكننا الآن استخدام تحرير الجينوم لتعطيل أو تعديل الترميز الجيني لهذه البروتينات في جينوم الفول السوداني.

إن اقتصادية تقنية تحرير الجينوم وسرعتها مقارنة بأساليب هندسة الجينات التقليدية تعني أن الشركات الصغيرة، وليس الشركات العملاقة فقط، يمكنها الآن

تطوير النباتات المعدلة وراثيا. بيد أن سهولة التعديل تعني أيضا أننا قد نبدأ في رؤية تغييرات في المحاصيل قد يعتبرها البعض تافهة. على سبيل المثال، في يوليو 2012 استخدمت شركة تدعى أوكاناغان سبيشالتي فروتس Okanagan Specialty Fruits تقنية «تدخل الحمض النووي الريبي» RNA interference لهندسة تفاحة لا تتحول إلى اللون البني عند تقطيعها إلى شرائح ولا تصيبها كدمات[49]. ويعتقد نيل كارتر Neal Carter - مؤسس الشركة التي مقرها في كولومبيا البريطانية بكندا - أن التفاح الذي لا يتحول إلى اللون البني يمكن أن يزيد من استهلاك التفاح الطازج، والذي انخفض من نحو 20 رطلا سنويا لكل شخص في أواخر ثمانينيات القرن العشرين إلى 16 رطلا في الوقت الحالي، وفقا لوزارة الزراعة الأمريكية. ويقول كارتر إن أكل التفاحة الكاملة «بالنسبة إلى الكثيرين يُعتبر التزاما كبيرا جدا. إذا كان لديك وعاء من التفاح في اجتماع، فلن يأخذ الناس تفاحة من الوعاء. ولكن إذا كان لديك طبق من شرائح التفاح، فسيأخذ الجميع شريحة»[50]. لكن ما يعكس الحساسية السياسية المستمرة ضد المحاصيل المعدلة وراثيا هو أن العديد من ممثلي صناعة التفاح يتخوفون من هذا المنتج. «لا نعتقد أنه من مصلحة صناعة التفاح في الولايات المتحدة وجود ذلك المنتج في السوق»، كما يقول كريستيان شليكت Christian Schlect، رئيس مجلس «الشمال الغربي للبستنة» Northwest Horticultural Council الذي يمثل هذه الصناعة في جميع أنحاء ولاية واشنطن، التي تنتج نحو 60 في المائة من التفاح في الولايات المتحدة الأمريكية[51]. وفي حين أن عديدا من ممثلي هذه الصناعة لا يؤمنون بأن تحرير الجينوم حافل بالمخاطر، فإنهم يعتقدون أنه يمكن أن يقوض صورة هذه الفاكهة باعتبارها الغذاء الصحي و«الطبيعي» الذي «يُغني عن زيارة الطبيب»، وبوصفها أيقونة أمريكية مثلها مثل «فطيرة التفاح».

الحقيقة هي أن تكنولوجيا التعديل الوراثي المطبقة على محاصيل مُنتَجة للاستهلاك البشري تظل موضوعا حساسا. ومن المفارقات أن الدقة التي يتميز بها تحرير الجينوم مقارنة بأساليب التعديل الوراثي التقليدية هي نفسها التي تثير الجدل. قد يعني ذلك أن شركات الأغذية ستجادل بأن بعض النباتات معدلة الجينوم لم تعد بحاجة إلى تصنيفها بوصفها معدلة وراثيا. لنأخذ، على سبيل المثال، التعديلات التي تضيف إلى البطاطس التجارية أو نبتة الموز مقاومة ضد العدوى

الفطرية. بما أن هذه التعديلات تستند إلى الطفرات الموجودة في نبات بري، فهل يجب تصنيف مثل هذا التغيير باعتباره تعديلا وراثيا؟ ليس وفقا لرأي شيدناندا تاغامانغالا كانشيسوامي Chidananda Nagamangala Kanchiswamy من معهد آغراريو سان ميشيل آل ايدجي Istituto Agrario San Michele all'Adige في ترينتينو بإيطاليا، الذي يعتقد أن «مجرد تجنب إدخال جينات أجنبية ببساطة يجعل المحاصيل المحررة جينيا أكثر «طبيعية» من المحاصيل المعدلة وراثيا التي حُصِل عليها بإدخال جينات أجنبية»[52].

وبالمثل، يعتقد نيل غوترسون Neal Gutterson، نائب رئيس شركة «دوبونت بايونير» DuPont Pioneer، أن النباتات معدلة الجينوم «مماثلة أساسا للنباتات التي نحصل عليها من التهجين التقليدي. ونأمل بالتأكيد أن تعترف الهيئات التنظيمية بذلك وتعامل تلك المنتجات على هذا الأساس»[53]. وقد وجد مسح حديث لمحاصيل الأرز والقمح والشعير والفواكه والخضراوات أن معظم النباتات المولدة بتحرير الجينوم قد تقع خارج نطاق اللوائح المُنظِّمة للكائنات المعدلة وراثيا، بما في ذلك تلك الصادرة عن «إدارة الغذاء والدواء الفدرالية الأمريكية» US Federal Food and Drug Administration (اختصارا FDA) ذات النفوذ الواسع. ويعتقد تيتسويا آيشي Tetsuya Ishii، من جامعة هوكايدو Hokkaido University، الذي أجرى المسح، أنه نظرا إلى «التقدم السريع الذي تشهده تكنولوجيا تحرير الجينوم، فقد حان الوقت لمراجعة اللوائح التنظيمية لتهجين النباتات... إضافة إلى ذلك، نحتاج إلى توضيح الاختلافات بين تقنيات الهندسة الجينية القديمة وتحرير الجينوم الحديثة، وإلقاء الضوء على عديد القضايا المتعلقة بالقبول الاجتماعي للمحاصيل معدلة الجينوم»[54]. بالتأكيد، قد يكون هذا مطلبا رئيسا لمناهضي التعديل الوراثي، على أساس أن النباتات معدلة الجينوم قد تكون لها تأثيرات ضارة غير مقصودة في البيئة وصحة الإنسان.

تحمل الظروف القصوى

هل سيُنظَر في يوم من الأيام إلى المحاصيل المعدلة وراثيا بوصفها مقبولة اجتماعيا على نطاق واسع، بغض النظر عن التفاصيل الدقيقة للهندسة المستخدمة في إنشائها؟ أحد العوامل التي يمكن أن تكون مهمة هنا هو ما إذا كان يُنظر إلى هذه

المحاصيل على أنها تسهم على نحو كبير في إطعام الكوكب، بدلا من إنشاء منتجات لطيفة مثل التفاح الذي لا يتحول إلى اللون البني أو ببساطة زيادة أرباح الشركات العملاقة. ومن المرجح أن تمارس الطريقة التي تتعامل بها البشرية مع تهديدات الاحترار العالمي دورا رئيسا في ذلك. وتُظهر الأدلة الحديثة خطورة المشكلة، حيث أشارت مقالة نُشرت في يوليو من العام 2015 إلى حقيقة أن: «كاليفورنيا تتعرض لجفاف لم يسبق له مثيل منذ أكثر من ألف عام، وأن موجة الحر تقتل آلاف الأشخاص في الهند وباكستان، وأن ثمة موجة حر أخرى تعصف بأوروبا، في حين يبدو كما لو أن نصف أمريكا الشمالية تحترق»[55]. حتى البابا فرانسيس انضم إلى هذا الجدل حين قال: «مسألة ما إذا كنا سنترك للأجيال القادمة كوكبا يصلح للسكنى هي مسألة تعتمد بالدرجة الأولى علينا، القضية تؤثر فينا تأثيرا كبيرا، لأنها تتعلق بمغزى مكوثنا على هذه الأرض»[56]. فحتى لو كبحنا الزيادة في الانبعاثات اليوم، تشير جميع الأدلة إلى أن تأثير الاحترار العالمي بسبب مستويات ثاني أكسيد الكربون الحالية ستظل تؤثر فينا سنوات عديدة قادمة. بيد أنه يبدو أن لا إرادة سياسية لمعالجة جذور هذه المشكلة أي اعتمادنا على الوقود الأحفوري وثاني أكسيد الكربون الذي ينطلق منه في الهواء، على الرغم من سلسلة اجتماعات قادة العالم التي ناقشت هذه القضية وبحثتها خلال السنوات القليلة الماضية[57].

على الرغم من أن الاتجاه المستقبلي الرئيس سيكون ارتفاع درجات الحرارة السطحية العالمية، وجدت دراسة حديثة أجراها دانييل هورتون Daniel Horton وزملاؤه من جامعة ستانفورد أدلة «ذات دلالة إحصائية» statistically significant تشير إلى أن الاحترار العالمي يسبب أيضا «تذبذب الطقس weather whiplash، أي أنه يؤدي إلى تقلبات شديدة من أقصى طرف إلى أقصى طرف»[58]. هذا لا يفسر فقط درجات الحرارة المرتفعة القياسية الأخيرة في أماكن مثل كاليفورنيا ولكن أيضا ظروف البرد القارس التي تأثرت بها أجزاء كثيرة من الولايات المتحدة الأمريكية في فصول الشتاء الأخيرة، وذلك بسبب الانهيار الجزئي للدوامة القطبية polar vortex التي عادة ما تحصر الطقس البارد في منطقة القطب الشمالي، مما يسمح بانسياب الهواء البارد إلى الجنوب. في حين أن مثل هذه التقلبات في درجات الحرارة يمكن أن تسبب فوضى للمدن وشبكات النقل فيها،

فإن التأثير الأكثر خطورة سيكون بلا شك في الأنواع النباتية والحيوانية التي توفر الغذاء لـسبعة مليارات إنسان على وجه الأرض. وكما رأينا في جزء «إطعام البشر»، فإن الاحترار العالمي له بالفعل تأثير مقلق في غلة المحاصيل الأساسية مثل القمح والذرة. على سبيل المثال، في العامين 2011 و2012 شهدت المرتفعات الوسطى في المكسيك أكثر سنواتها جفافا ورطوبة على الإطلاق، وفقا لماثيو رينولدز Matthew Reynolds، الفسيولوجي في «المركز الدولي لتحسين الذرة والقمح» International Maize and Wheat Improvement Center في الباتان. وقال إن مثل هذا التباين «مقلق وسيئ جدا للزراعة». إذا كان لديك مناخ مستقر نسبيا، فيمكنك استيلاد محاصيل ذات خصائص جينية تتبع سمات معينة تتوافق مع الاتجاه العام لدرجات الحرارة وهطول الأمطار. بمجرد أن تدخل في حالة من عدم التوازن، سيغدو من الصعب معرفة السمات التي ينبغي استهدافها[59].

في مثل هذه الحالة، قد يساعد تعديل الجينوم في تطوير محاصيل قادرة على تحمل الظروف القصوى من درجات الحرارة والجفاف والرياح والثلوج التي من المتوقع أن نصادفها في المستقبل[60]. للتعامل مع مثل هذه التغيرات القصوى، قد ينبغي على العلماء أن يضطلعوا بما هو أكثر من مجرد تعديل بسيط لنباتات المحاصيل الحالية؛ قد تكون هناك حاجة إلى تحول كبير في البيولوجيا الأساسية للنباتات. يهدف دانيال فويتاس، الذي يعمل مع باحثين في «معهد أبحاث الأرز» Rice Research Institute في لوس بانوس بالفلبين، إلى إعادة كتابة فسيولوجيا الأرز، من خلال التركيز على عملية التمثيل الضوئي[61]. هذه هي الآلية الخلوية المشتركة بين جميع النباتات، والتي تستخلص الطاقة من الشمس وتستخدمها لتحويل ثاني أكسيد الكربون والماء إلى غلوكوز، كبادئة لإنتاج جزيئات الحياة المعقدة الأخرى. ويأتي البناء الضوئي على هيئة دورة عمليات الكربون C3، كما هو في الأرز والقمح والنباتات الأخرى المنتجة للحبوب، أو دورة عمليات الكربون C4 الأكثر تعقيدا، والذي تستخدمه نباتات مثل الذرة وقصب السكر[62]. يمكننا التمييز بين هذين النمطين بناء على الجزء المبدئي المنتج، سواء بإنتاج سكريات C3 أو C4. الاختلاف المهم بين العمليتين هو أن البناء الضوئي C4 أكثر فاعلية بكثير في ظروف الحرارة العالية والجفاف؛ لذلك إذا عُثِر على طريقة لإنشاء نسخ كربون C4 من

الأرز والقمح، يمكن زيادة محاصيلهما في المناطق التي تصبح أكثر حرارة وأكثر جفافا بسبب تغير المناخ[63].

ومن الأعمال الرائدة في هذا المجال دراسات إدواردو بلوموالد Eduardo Blumwald من جامعة كاليفورنيا بديفيس. بإدخال الاختلافات الجينية التي توفر المقدرة على تحمل الحرارة والجفاف وارتفاع ملوحة التربة في الأرز والنباتات الأخرى، فإنه يأمل إنتاج محاصيل يمكنها الازدهار في فترات من دورة نموها عندما تكون أكثر عرضة للإجهاد. يقول «لا يوجد علاج للجفاف، إذا لم يكن هناك ماء، فستموت النباتات، أنا لست ساحرا، نريد فقط تأخير استجابة الإجهاد لأطول فترة ممكنة من أجل الحفاظ على الغلة الرئيسة حتى يتوافر الماء»[64]. ولا نعلم بعد ما إذا كان مثل هذا التغيير الجذري في غلات المحاصيل الغذائية الأساسية staple crops ممكنا تقنيا ومقبولا سياسيا، ولكن على الأقل تحرير الجينوم يجعل مثل هذه الهندسة حقيقة ملموسة، وليس مجرد حلم بعيد المنال.

خنازير بيئية وأسماك فرانكنشتاينية

إذا كان لدى تحرير الجينوم القدرة على توسيع النطاق المحتمل للنباتات المعدلة وراثيا التي يمكن زراعتها إلى نطاقات شاسعة جدا، فقد يكون لهذه التكنولوجيا تأثير أكبر في حيوانات المزرعة، والتي، كما رأينا في الفصل الثاني، لم تتأثر كثيرا بالتقنيات القياسية للتعديل الوراثي. وقد مارست المعارضة السياسية أيضا دورا هنا، على غرار ما حصل مع المحاصيل المعدلة وراثيا. للوهلة الأولى بدا أن الخنازير المعدلة وراثيا التي أُنشئت بواسطة تقنيات الهندسة الوراثية القياسية في منتصف تسعينيات القرن العشرين قد تكون لديها فرصة لتحقيق النجاح التجاري، لكنها لم تلبث أن واجهت المعارضة بسبب أصولها الاصطناعية. وقد أنتجت تلك الخنازير من قبل سيسيل فورسبيرغ Cecil Forsberg وفريقه في جامعة جويلف University of Guelph، بكندا، باستخدام طرق قياسية في الهندسة الوراثية تهدف إلى جعل تلك الخنازير تفرز إنزيم الفايتيز phytase، الذي تولده عادة بكتيريا أمعاء الأبقار والحيوانات المجترة الأخرى[65]. يعمل إنزيم الفايتيز على تحليل الفايتيت phytate المحتوي على الفوسفور في النباتات، ولكن

أمعاء الخنازير لا تحتوي عادة على مثل هذه البكتيريا وتتطلب إضافة مكملات الفوسفات في علفها. كان المركب الجيني المستخدم في إنشاء تلك الخنازير المعدلة وراثيا يحتوي على الترميز الجيني الخاص بإنزيم الفايتيز المرتبط بمحفز جيني متخصص بنسيج من فأر، وهذا يعني أن الإنزيم البكتيري لم يكن يُنتج أو يُفرز إلا من خلال الغدد اللعابية للخنازير.

أطلق فورسبيرغ على مجموعة الخنازير المعدلة وراثيا التي ابتكرها اسم «الخنازير البيئية» enviropig، لأنها كانت تنتج فضلات تحتوي على مستويات منخفضة من الفوسفور، المعروف بأنه ينضح leaching إلى مكامن المياه الجوفية أسفل مزارع الخنازير ويغذي تكاثر الطحالب algal blooms في الجداول والبحيرات المحلية[66]. كما ادعى أن الخنازير ستكون أكثر اقتصادية، لأنها لن تتطلب تكلفة إضافية لإضافة الفوسفات المعدنية أو الفايتيز المنتج تجاريا إلى علفها لضمان حصولها على الفوسفور الغذائي الذي تحتاج إليه. لكن محاولات الحصول على موافقة لتطوير الخنازير تجاريا تعثرت بعد معارضة نشطاء مناهضين للكائنات المعدلة وراثيا. لقد جادلوا بأنه، بسبب انخفاض الفوسفور في روثها، فإن الزراعة، في حال وُوفق على الخنازير البيئية، «سيكون لديها عذر لوضع هذه الحيوانات في مرافق أكثر تركيزا»، كما قالت أليسون فان إينينام Alison Van Eenennaam من جامعة كاليفورنيا، ديفيس، التي تدرس التطبيق التجاري لتقنيات التعديل الوراثي[67]. وقد أدت هذه المعارضة، في العام 2011، إلى سحب مجلس تسويق منتجي لحم الخنزير في أونتاريو - ممول المشروع - دعمه لهذا المشروع. ونتيجة لعدم قدرتهم على العثور على داعم آخر لهذه الصناعة، قرر الباحثون أنه ليس لديهم بديل سوى إنهاء هذا المشروع. يقول فورسبيرغ: «كانت هذه الخنازير تتمتع بصحة جيدة وقد أدت ما صُممت من أجل أدائه، لكنها لم تستوفِ المتطلبات الاجتماعية»[68].

ثمة مشروع آخر لإنتاج حيوان معدل وراثيا وقد تمخض عنه منتج كان يمكن أن مهما من الناحية التجارية، لكنه توقف لاحقا، إنه سمك السلمون كبير الحجم. في العام 1989 أُنتِجت هذه السمكة، التي أُطلق عليها اسم «سلمون أكوا أدفانتج» AquAdvantage salmon من قبل مصمميها غارث فليتشر Garth

Fletcher وزملائه في جامعة ميموريال في نيوفاوندلاند Memorial University of Newfoundland. وقد أدخلوا إلى بيض السلمون الأطلسي المخصب مركبا جينيا يجمع بين جين هرمون النمو الموجود في سمك السلمون من سلالة شينوك Chinook وعنصر تنظيمي من الحمض النووي عالي الفعالية الموجود في سمك ثعبان البحر الشبيه بالإنقليس[69]. وكان السلمون المعدل وراثيا الناتج ينمو ليصبح بحجم النوع الموجود في السوق في نصف الوقت المطلوب لصنف مستزرع تقليدي، في حين أنه يستهلك طعاما أقل بنسبة 25 في المائة. من أجل الموافقة على بيع هذه الأسماك، كان على الباحثين إثبات أن لحم هذا السلمون له تركيبة الأسماك العادية نفسها. ولمنع هروبه إلى الطبيعة والتزاوج مع الأسماك البرية، فإن جميع أنواع السلمون المعدلة وراثيا كانت إناثا عقيمة، كما أن حاوياتها المائية في جزيرة الأمير إدوارد بها حواجز تحول بينها وبين البحر. وتقديرا لهذه الإجراءات الاحترازية، وجد تقييم للأثر البيئي environmental impact assessment أُجري في العام 2010 أن استيلاد أسماك سلمون من نوع أكوا أدفانتج لن يضر الأسماك البرية. في نوفمبر 2015، وبعد سنوات من التأخير، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية أخيرا على بيع هذا السلمون[70]. ولكن، وبسبب حملة المعارضة القوية، وقَّع 65 متجرا، إلى جانب سبع شركات للأغذية البحرية ومطاعم، تعهدا بعدم تقديمه للجمهور. وقال ليو بروديريك Leo Broderick، وهو مدرس متقاعد في الجزيرة كان قد سافر إلى مقر اجتماع إدارة الغذاء والدواء FDA في ماريلاند لشن حملة ضد الموافقة على السلمون: «لا نريد أن تُعرف جزيرة الأمير إدوارد في جميع أنحاء العالم بأنها موطن لهذه الأسماك الفرانكنشتاينية»[71].

كما رأينا، يتمثل الاختلاف الرئيس بين تحرير الجينوم وأساليب التعديل الوراثي السابقة في قدرة تحرير الجينوم على إدخال تغييرات دقيقة على واحد أو أكثر من الجينات بطريقة لا تسبب تغييرات أخرى في الجينوم. كما أنها تقنية رخيصة الثمن وذات كفاءة عالية ويمكن تطبيقها عمليا على أي نوع حيواني. فهل يمكن أن تسمح هذه الميزات لهذه التكنولوجيا الجديدة بأن يكون لها تأثير كبير في تطوير الثروة الحيوانية لهذه الصناعة بطريقة لم تحققها أي من الأساليب السابقة؟

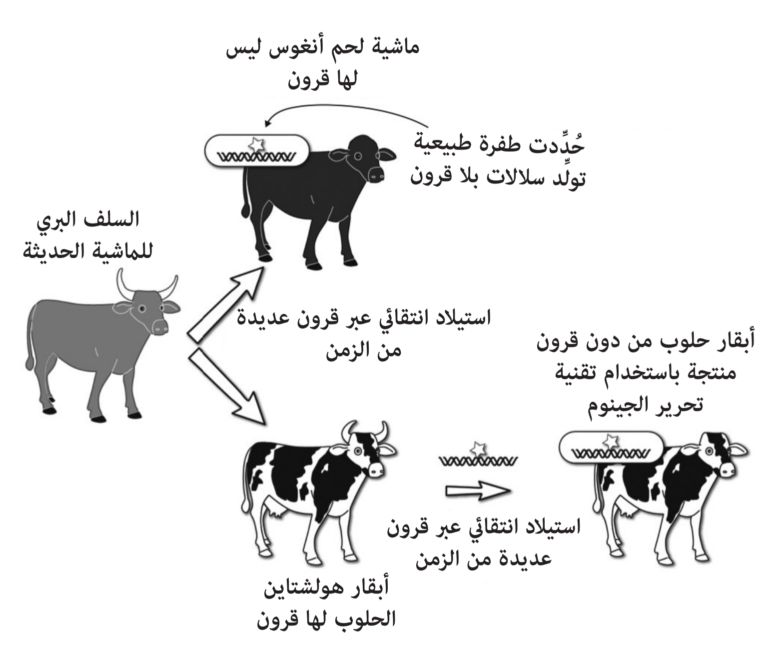
أبقار بلا قرون وثيران سمينة

يمكن توضيح إحدى الطرق التي يُطبَّق بها تحرير الجينوم على الثروة الحيوانية من خلال دراسة حديثة استخدم فيها العلماء هذه التقنية لإنتاج ماشية برازيلية من نوع نيلور Brazilian Nelore cattle بكتلة عضلية أكبر بكثير. أدخلت هذه الدراسة، التي قادها سكوت فيرينكروغ Scott Fahrenkrug من جامعة مينيسوتا، بالتعاون مع معهد روزلين Roslin Institute في أدنبرة وجامعة «تكساس إيه آند إم» Texas A&M University، طفرة وجدت في سلالة الماشية الزرقاء البلجيكية Belgian Blue cattle - وهي حيوانات ضخمة الحجم توفر كميات كبيرة بنحو غير عادي من قطع لحم البقر الخالية من الدهون - إلى سلالة ماشية «نيلور» Nelore التي تتحمل الحرارة[72]. والطفرة، التي تمنع إنتاج بروتين يكبح نمو العضلات، وهو بروتين «مايوستاتين» myostatin، تؤدي إلى زيادة كتلة العضلات. أدى إدخال هذه الطفرة في ماشية نيلور إلى توليد حيوانات توفر اللحوم الممتازة prime meat cuts ولكن يمكن تربيتها في البلدان الحارة مثل البرازيل، على عكس السلالة الزرقاء البلجيكية. وقد استقطب هذا الأمر اهتماما كبيرا من قبل شركات الثروة الحيوانية إلى درجة أن شركة جينوس Genus التي تتخذ من بريطانيا مقرا لها، وهي أكبر مربٍ للخنازير والماشية في العالم، موَّلت بعض أبحاث هذه الدراسة. ويقول جوناثان لايتنر Jonathan Lightner رئيس قسم البحث والتطوير (R&D) في شركة جينوس «لم نتمكن بعد من تحقيق ولا حتى قدر بسيط من إمكانات الهندسة الوراثية في الحيوانات. بيد أن هذه الأساليب الجديدة التي تسمح لنا بنقل السمات يمكن أن تكون ذات آثار تحويلية»[73].

ثمة مشروع آخر من مشاريع فيرينكروغ التي تدعمها شركة جينوس ويتمثل في إدخال طفرة طبيعية، موجودة في أبقار أنغوس Angus وتؤدي إلى عدم نمو القرون، إلى سلالة لديها القدرة على إنتاج كثير من الحليب مثل أبقار الهولشتاين الأبيض والأسود Holsteins (انظر الشكل 1-6). بدأ فيرينكروغ هذا المشروع بعد مشاهدة مقطع فيديو يظهر بقرة هولشتاين صغيرة تئن وتتأوه بينما كان عامل مزرعة يحرق براعم قرنها بمكواة ساخنة[74]. تُجرى هذه العملية روتينيا بسبب المخاطر التي يتعرض لها المزارعون الذين يتعاملون مع هذه الأبقار. ولن تعود

هذه العملية ضرورية مع إدخال الطفرة الموجودة لدى سلالة أبقار أنغوس إلى سلالة هولشتاين. يقول دوجلاس كيث Douglas Keeth، المستثمر في المشروع، إن بقرة حلوب بقرت بطن جدته لوالدته حتى الموت. ثم يضيف «عندما كنت شابا أعمل في مزرعة، كنا ننزع قرون الماشية بالوسائل الميكانيكية. وهكذا عندما تنزع قرون مائة ثور، تصبح هناك فوضى دموية. بالتأكيد لن ترغب في عرض ذلك على التلفزيون»[75].

يعتقد لايتنر أنه بسبب إمكانية أن يؤدي هذا المشروع إلى القضاء على مثل هذه المعاناة الحيوانية، فإن الجمهور قد ينظر إليه على نحو إيجابي أكثر من تجارب التعديل الوراثي السابقة. ويقول: «قد تكون هناك فرصة لحوار مختلف بشأن القبول العام ولوائح مختلفة. هذه ليست سمكة متوهجة، إنها بقرة لا ينبغي أن تُزال قرونها»[76].



الشكل (6-1): توليد أبقار حلوب بلا قرون بإدخال طفرات طبيعية

أما بالنسبة إلى مزارعي الألبان، فهم مهتمون، لكنهم أيضا حذرون بشأن إمكانات تحرير الجينوم. يعتقد توم لولور Tom Lawlor، رئيس قسم البحث والتطوير في رابطة الولايات المتحدة للهولشتاين Holstein Association USA، أن هذه التكنولوجيا «رائعة حقا»[77]. لكنه يعتقد أيضا أن عديدا من منتجي الحليب يتوجسون خيفة من نتائج الهندسة الوراثية. ويقول: «بالتأكيد تبدو هذه التكنولوجيا واعدة، ويبدو أنها فاعلة، لكننا نخطو ببطء بدلا من الاستعجال خوفا من وصول فكرة خطأ إلى المستهلك. نحن نشعر بخوف جارف، لأن منتجنا هو الحليب، وهو منتج صحي»[78]. يشير لولور أيضا إلى مبادرات علمية أخرى توفر طريقا بديلا لبقرة حلوب بلا قرون، مثل مشروع «جينومات ألف ثور» Bull 1000 Genomes وقد أدى هذا إلى فك شيفرة جينومات 234 ثورا من ثيران مزارع الألبان، بما في ذلك ثيران فليكفايز السويسرية Swiss Fleckviehs، والهولشتاين، والجيرسي Jerseys، ويعني ذلك أنه يمكن للمربين الآن تقييم الصورة الجينية للحيوان بدقة عند الولادة. ونتيجة لذلك، هناك عدد لا بأس به من الثيران التي أصبحت تولد على نحو طبيعي بلا قرون ضمن هذه السلالات، والتي بات تصنيفها العالمي يقترب من المراكز الأولى، وقد يُنظر إلى هذا الاختيار الجيني باعتباره إستراتيجية أقل إثارة للجدل من الهندسة الوراثية المباشرة[79].

من الاستخدامات المهمة الأخرى لتحرير الجينوم تطوير حيوانات مقاومة للأمراض. أحد هذه الأمراض هو «حمى الخنازير الأفريقية» African swine fever، التي يسببها فيروس شديد العدوى من الخنازير، ويتميز بارتفاع درجة الحرارة، وفقدان الشهية، ونزيف في الجلد والأعضاء الداخلية، والموت في غضون يومين إلى عشرة أيام في المتوسط[80]. ظل هذا المرض محصورا بأفريقيا حتى العام 1957، عندما أُبلغ عن انتشاره في لشبونة. بعد ذلك انتشر هذا المرض في شبه الجزيرة الأيبيرية، وتفشى في أنحاء متفرقة في فرنسا وبلجيكا ودول أوروبية أخرى خلال ثمانينيات القرن العشرين. ولم تتمكن إسبانيا والبرتغال من القضاء على هذا المرض بحلول منتصف تسعينيات القرن العشرين إلا من خلال سياسة الذبح الجماعي. ولكن من العام 2012 إلى العام 2015، أُبلِغ عن حالات تفشي المرض في ليتوانيا وأوكرانيا وبولندا ولاتفيا، ولايزال المرض يشكل تهديدا خطيرا للخنازير المُدجنة في

جميع أنحاء أوروبا[81]. على عكس ردود الفعل الشديدة للخنازير المُدجنة تجاه هذا الفيروس، فإن الخنازير البرية أقل تأثرا بكثير. وهذا يعود إلى وجود اختلاف في جين يسمى «العامل النووي كابا بي3» Nuclear factor kappa B3 (اختصارا: NFKB3) الذي يشارك في الاستجابات المناعية. هذا الجين أقل نشاطا في الخنازير البرية مقارنة بالخنازير المُدجنة، ومن المفارقات أن هذا الجين يكون مفيدا لعدوى حمى الخنازير الأفريقية. لذلك، وفقا لسيمون ليليكو Simon Lillico من معهد روزلين، عند إصابته الخنازيرَ المُدجنة «فإن الجهاز المناعي يبالغ على نحو كبير في رد فعله تجاه شيء ليس ضارا بحد ذاته، وذلك على عكس الخنازير البرية التي تُصاب بالعدوى ولكنها لا تَنفق بسببه»[82].

هذا هو الوضع الطبيعي. لكن أخيرا استخدم زميل ليليكو، بروس وايتلو Bruce Whitelaw، تقنية «كريسبر/ كاس9» لتوليد خنازير مُدجنة تحمل الاختلاف الوراثي نفسه الموجود في الخنازير البرية. وهناك تجربة إكلينيكية بدأت في صيف العام 2015 بتعريض 12 خنزيرا معدلا وراثيا و12 حيوانا طبيعيا للفيروس، لاختبار معدل العدوى ومعدلات الانتقال في المجموعتين، ومن ثم تقييم ما إذا كانت الخنازير المعدلة أفضل حالا. يعتقد وايتلو أن تحقيق رفاه الحيوانات بفعل تطوير مقاومتها للأمراض قد يكون أكثر قبولا للجمهور من إنشاء حيوانات مزرعة أكبر حجما وأكثر إنتاجا للحوم. يقول «نحن لا نحاول صنع خنازير ضخمة، نحن نحاول أن نجعلها أكثر صحة. سأُدهش حقا لو أن شخصا قال: لا، لا أريد أن يكون حيواني أكثر صحة»[83]. ويدعي وايتلو أن المزارعين رحبوا بالتركيز على مقاومة الأمراض، لأنه، على عكس الحجم والخصوبة، يكاد يكون من المستحيل غرس المرونة في مواجهة الأمراض باستخدام الأساليب التقليدية. وفي حديث له أخيرا، قال وايتلو إن السؤال الأول من مزارع ليتواني كان «متى يمكنني الحصول على هذه الحيوانات؟»، وإذا نجحت التجربة الإكلينيكية، فإن الخطوة التالية هي التقدم بطلب إلى إدارة الغذاء والدواء FDA للحصول على الموافقة التجارية. يقول وايتلو: «نحتاج إلى مثل هذه الحيوانات لتقديم ما يمكن اعتباره منتَجا. وإذا أظهرت هذه الخنازير مرونة، فسنعرض النتائج على المُشرعين. لم تعد القيود فنية، بل أصبحت قانونية»[84].

ثمة تطبيق محتمل أخير لتحرير الجينوم يستحق أن نتطرق إليه لأنه يوضح أنه يمكن استخدام هذه التكنولوجيا لتحسين تربية الماشية بطرق غير مباشرة. يستخدم روبرت سبايت Robert Speight، من جامعة كوينزلاند للتكنولوجيا Queensland University of Technology في بريزبين، تقنية «كريسبر/ كاس9» لـ «تعزيز تغذية» الخميرة، التي تُستخدم عادة كمكمل لعلف الماشية[85]. ويقول: «إنها الخميرة نفسها التي تُضاف عادة إلى العلف، لكن ما نحاول الاضطلاع به هو تعزيز أحد إنزيماتها الخاصة التي يمكن أن تساعد أيضا في الهضم. حقا، ما نريد رؤيته هو استخلاص أكبر قدر من الطاقة والمغذيات الموجودة في العلف الذي يتناوله الحيوان وتوجيهها إلى إنتاج بروتين اللحوم»[86]. هناك أهمية خاصة لأبحاث سبايت، حيث يتجه مزارعو كوينزلاند على نحو متزايد إلى الأعلاف التكميلية للحفاظ على حياة ما تبقى من قطعانهم بسبب تأثير موجة الجفاف الشديدة التي اجتاحت هذه المنطقة في السنوات الأخيرة[87].

الصراع لتسجيل براءات الاختراع

يمكن اعتبار الأمثلة المذكورة في هذا الفصل حميدة، أو حتى مفيدة لرفاه الحيوان، وقد يساعد ذلك على جعل تحرير جينوم حيوانات المزرعة أمرا مقبولا من الجمهور وواضعي السياسات. لكن قد يُنظر إلى الطرق الأخرى التي يُخطَّط لها باعتبارها أكثر إشكالية. على سبيل المثال، يريد بابلو روس Pablo Ross من جامعة كاليفورنيا في ديفيس استخدام تعديل الجينوم لتصميم الماشية التي تنتج ذكورا فقط. يقول: «الذكور تنمو أسرع من الإناث، وفي إنتاج لحوم البقر تكون مرغوبة أكثر»[88]. وهناك تعديل جيني يخطط سكوت فيرينكروغ لإدخاله في ماشية اللحوم سيحول دون وصولها إلى مرحلة النضج الجنسي[89]. وهذا سيساعد على تسمين الحيوانات للذبح في وقت أقصر بكثير، ولكن يمكن اعتباره تطورا مزعجا من شأنه أن يحول الماشية على نحو متزايد إلى آلات لإنتاج اللحوم دون التفكير في رفاهها. كما يمكن للمزارعين أن ينظروا إليها على نحو سلبي بوصفها وسيلة للشركات الكبيرة لاكتساب مزيد من السيطرة على عملية الزراعة حيث لا يمكن الحصول على مثل هذه الحيوانات غير الناضجة جنسيا إلا من الشركة ولا تُستخدم لإنتاج مزيد من النسل بالطريقة العادية. وبالفعل، تنص براءة الاختراع

المقدمة لتغطية هذا الطلب باعتبار هذا النهج سيسمح لشركات تحرير الجينوم بمواصلة بيع الحيوانات من دون التعرض لخطر «التكاثر غير المنضبط للحيوانات من قبل المشترين»[90].

الواقع أنه من المرجح أن تصبح مسألة الملكية الفكرية مهمة إذا أصبح تحرير الجينوم جانبا منتظما من جوانب الإنتاج الحيواني. لذا فإن تسجيل براءات الاختراع كغطاء لضمان مشاريع تحرير الجينوم قد أثار قلق بعض المزارعين بالفعل بخصوص الطريقة التي استُخدمت بها براءات الاختراع هذه لتقييد الوصول إلى بذور المحاصيل. يقول روي ماكغريغور Roy MacGregor، الذي يعمل على استيلاد ماشية بلا قرون في بيتربورو، أونتاريو «لا ينبغي السماح لهم بذلك»[91]. من ناحية أخرى، يشير رواد تحرير الجينوم في الثروة الحيوانية مثل سكوت فيرينكروغ إلى الحاجة إلى الحصول على عائد من المشاريع التي استثمروا فيها كميات ضخمة من الوقت والمال. لا شك في أن هذا النقاش لن يحتدم إلا عندما تصبح هذه التكنولوجيا راسخة في الصناعة.

هناك نقطة أخرى محتملة للجدل في المستقبل وهي ما إذا كانت هذه التكنولوجيا ستُستخدم فقط لتنفيذ ما يسميه فيرينكروغ «التكاثر الجزيئي» molecular breeding، أي إدخال طفرات طبيعية من سلالة إلى أخرى من النوع نفسه، أو ما إذا كانت هناك تغييرات جذرية في المستقبل[92]. في يونيو من العام 2015، أنشأ فريق بقيادة جين سو كيم من جامعة سيول الوطنية في كوريا وزي جون ين Xi-Jun Yin من جامعة يانبيان Yanbian University في الصين خنازير ذات كتلة عضلية مضاعفة مقارنة بالحيوانات الطبيعية[93]. الواقع أن حذف بروتين الميوستاتين يشبه تماما الوضع الموجود في سلالات الماشية مثل السلالة الزرقاء البلجيكية. لكن هذه الطفرة لا توجد عادة في الخنازير. يعتقد كيم ويين أن خنازيرهما المُحسنة وراثيا يمكن أن تكون ذات فائدة تجارية، خاصة بالنظر إلى زيادة استهلاك لحم الخنزير في الصين. وتُظهر الدراسات الأولية أن الخنازير تتمتع بعديد من فوائد الأبقار السمينة - مثل اللحوم الأقل دهنا، وإنتاجية أعلى من اللحوم لكل حيوان. لكن، أدى الحجم غير الطبيعي للخنازير إلى عيوب في الولادة[94]. والأكثر من ذلك، نجا 13 فقط من الخنازير الـ 32 المعدلة وراثيا حتى

عمر 8 أشهر، مع بقاء اثنين فقط على قيد الحياة وواحد فقط يتمتع بصحة جيدة، مما يشير إلى وجود آثار سلبية أخرى نتيجة تعطيل جين الميوستاتين في هذا النوع. يعتقد الباحثون أنهم إذا باعوا الحيوانات المنوية من هذا الخنزير لتلقيح الخنازير الطبيعية، فيمكنهم إنتاج ذرية بنصف كتلة العضلات الزائدة فقط، ومن ثم لن تعاني أي مشكلات صحية. يبقى أن نرى ما إذا كان هذا سيعالج المخاوف الأخلاقية والصحية والمتعلقة بالسلامة في الصين، لكن المشروع يوضح أنه حتى إذا عُثِر على طفرة في البرية في أحد الأنواع، فإن إدخالها في نوع مختلف من الحيوانات يحتاج إلى النظر بعناية فيما يتعلق بالتأثيرات الضارة المحتملة في الأنواع المضيفة.

على الرغم من العقبات السياسية المحتملة التي قد تواجه التطبيق العملي لتحرير الجينوم في الزراعة، فإن سكوت فيرينكروغ متأكد من أن هذه التكنولوجيا تمثل مستقبل الزراعة؛ حيث يقول: «سيقول لي الناس: أنت تدرك أن هذا يغير كل شيء، أليس كذلك؟ لأنه بالفعل يغير كل شيء. الجينوم عبارة عن معلومات. وهذه تكنولوجيا معلومات. لقد انتقلنا من القدرة على قراءة الجينوم إلى القدرة على كتابته»[95]. وبسبب هذه القوة غير المسبوقة للتلاعب بالحياة، يبدو أن تأثير تعديل الجينوم سيمتد إلى كل ركن من أركان المجتمع في المستقبل. وبالفعل، آثاره صارت ملحوظة في مجال الطب.


Withe

7

العلاج الجيني الجديد

«في حين يُنظر إلى العلاج الجيني الجسدي عموما باعتباره مقبولا إذا نُفذ بأمان وفعالية لعلاج مرض وراثي، فإن العلاج الجيني للسلالة الجرثومية هو أكثر إثارة للجدل، لأنه حتى لو كان آمنا وفعالا، فلن تقتصر آثاره على فرد واحد»

في العالم المتقدم، من السهل اعتبار عجائب الطب الحديث أمرا مفروغا منه. فهناك اللقاحات والمضادات الحيوية، والتخدير والمسكنات، والليزر والجراحة التي لا تتجاوز مساحتها ثقب المفتاح keyhole surgery، وأدوية علاج السكري أو أمراض القلب، وأجهزة تصوير الجسم بالكامل – والقائمة تطول. لكن الواقع، أن الوضع يختلف اختلافا كبيرا في أجزاء كثيرة جدا من العالم، فمن المذهل حقا أن ثلث سكان الأرض لايزالون يفتقرون إلى الوصول إلى أبسط الخدمات الصحية[1]. وبالنسبة إلى 7 مليارات شخص، يتفاقم هذا النقص في الرعاية الصحية بسبب عدم كفاية الغذاء والوصول إلى المياه النظيفة والصرف الصحي. ولا عجب أن الملاريا، والسل، والكوليرا - وحتى سوء التغذية

البسيط - لاتزال من الأسباب الرئيسة للوفاة في كثير من بلدان العالم النامي. يتركز العبء الإضافي والمروع لفيروس نقص المناعة البشرية على نحو كبير في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، وهو الآن أكبر قاتل مُعدٍ في العالم[2]. وهذا هو السبب في أن متوسط العمر المتوقع، الذي يشهد ارتفاعا على مستوى العالم، يظل منخفضا على نحو مستمر في العالم النامي. لذلك بينما يبلغ متوسط العمر المتوقع في الولايات المتحدة 79 عاما، فإنه يعادل 55 سنة في زامبيا[3].

حتى في العالم المتقدم، لاتزال هناك تفاوتات جسيمة على صعيد الصحة. بعد نصف قرن من إعلان مارتن لوثر كينغ جونيور Martin Luther King Jr أنه «من بين جميع أشكال عدم المساواة، فإن الظلم في الرعاية الصحية هو الأكثر إثارة للصدمة وأكثرها لا إنسانية»[4]، إذ يعاني الملايين في الولايات المتحدة عدم توافر الرعاية الصحية المناسبة لأنهم لا يستطيعون تحمل تكاليف التأمين الطبي. والأقليات العرقية معرضة للخطر على نحو خاص، حيث أظهر تقرير لمنظمة الصحة العالمية World Health Organization (اختصارا: المنظمة WHO) أن الأطفال المولودين لنساء أمريكيات من أصل أفريقي معرضون للوفاة بمعدل 1.5 إلى 3 مرات أكثر من الأطفال الآخرين في الولايات المتحدة[5]. حتى في بريطانيا، التي تتمتع فيها الخدمات الصحية الوطنية (اختصارا: NHS) بالتمويل الحكومي، لايزال هناك ارتباط وثيق بين الدخل والصحة. وقد وجدت دراسة حديثة أجراها معهد المملكة المتحدة للمساواة الصحية Institute of Health Equity أن متوسط الفجوة في متوسط العمر المتوقع في جميع أنحاء بريطانيا بين الأغنياء والفقراء هو سبع سنوات، ولكن في لندن يرتفع هذا الفارق إلى 17 عاما، وفي غلاسكو هناك فرق 28 عاما في متوسط العمر المتوقع بين الأغنياء والفقراء[6].

تُظهر مثل هذه الإحصائيات أن التطورات التكنولوجية المذهلة في الطب خلال القرن الماضي لن تجدي كثيرا ما لم نحرص بمقدار متساوٍ على معالجة التفاوتات الاجتماعية التي يمكن أن تسبب اعتلال الصحة. لكن، سيكون من الخطأ أيضا التقليل من أهمية تطورات التقنيات الطبية الجديدة. على الرغم من كل هذا التقدم، لايزال هناك كثير من الاعتماد على الأساليب القديمة في الطب الحديث. لذلك، على الرغم من التقدم المهم في فهمنا للأسس الجزيئية للسرطان، فإن العلاج

الرئيس لهذا المرض يظل الجراحة الفظة، أو العلاجات الكيميائية أو الإشعاعية ذات الآثار الجانبية الخطيرة، والتي تهدد أحيانا حياة الخلايا والأنسجة الطبيعية[7]. أما بالنسبة إلى «اضطرابات الدماغ التنكسية degenerative disorders» مثل مرض ألزهايمر وأشكال أخرى من الخرف dementia التي تصيب واحدا من كل ستة أشخاص فوق سن الثمانين، وعلى الرغم من التطورات الحديثة في فهمنا لمثل هذه الاضطرابات، فإنها فعليا تستعصي على العلاج[8].

وكما رأينا في الفصل الثالث، على الرغم من وجود مجموعة كبيرة ومتنوعة من الأدوية الآن لعلاج اضطرابات الشخصية مثل الفصام أو الاضطراب ثنائي القطب أو الاكتئاب، فإن هذه الأدوات تظل أدوات فظة، كما يقر عديد من الأطباء النفسيين، نظرا إلى أنها تعالج بعض الأعراض وليس الأسباب الكامنة وراء هذه الاضطرابات. أخيرا، هناك مخاوف بشأن المدة التي يمكننا فيها الاعتماد على واحدة من أقوى أدوات الطب الحديث - المضادات الحيوية - إذ حذرت سالي ديفيز Sally Davies - كبير المسؤولين الطبيين في بريطانيا - أخيرا من أن البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية تمثل «قنبلة موقوتة»، تهدد بإعادتنا إلى معايير القرن التاسع عشر للرعاية الصحية[9].

اضطرابات الجين الواحد

ما التأثير المحتمل لمهاراتنا المكتشفة حديثا في تحرير الجينوم على هذ الوضع؟ أثارت هذه التكنولوجيا حماسا كبيرا بسبب قدرتها على تطوير الأبحاث الطبية الحيوية، كما رأينا في الفصل الخامس، لذا فإن تحرير الجينوم لا يجعل من الممكن دراسة وظيفة الجينات في الخلايا البشرية في المزرعة المخبرية فقط، بل إنه يسرع على نحو كبير من تطوير تعطيل الجينات وإضافتها في الفئران، وكذلك صار من الممكن تطوير نماذج حيوانية لصحة الإنسان وأمراضه باستخدام ثدييات أخرى، تتراوح من الخنازير إلى الرئيسيات[10]. بالإضافة إلى ذلك، فإن الأساليب الجديدة لدراسة الدماغ، مثل علم البصريات الوراثي، تُحدث ثورة في فهمنا لكيفية عمل الدماغ، وما يحصل عندما يحدث خطأ في مثل هذه النماذج الحيوانية[11].

تزيد هذه التطورات الجديدة من فهمنا لجسم الإنسان وأمراضه المختلفة من خلال نمذجتها في حيوان، ويمكننا استخدام هذه المعلومات لتصميم أدوات تشخيص

وعلاجات جديدة. لكن التقنيات الجديدة قد يكون لها تأثير أكثر مباشر في صحة الإنسان وأمراضه. على سبيل المثال، هل يمكن استخدام تحرير الجينوم كعلاج في البشر أنفسهم؟ لتقييم هذا الاحتمال، نحتاج أولا إلى النظر في الوضع الحالي إلى مدى فهمنا للجينوم البشري وصلته بالأمراض البشرية؛ ومن ثم النظر في التحديات العملية للسعي إلى التلاعب بجينوم شخص حي.

لقد رأينا في الفصل الأول كيف تشكل الفهم العلمي للارتباط القائم بين الجينات وخصائص الكائن الحي للمرة الأولى من خلال اكتشاف مندل لأنماط الوراثة المتنحية والسائدة في نباتات البازلاء[12]. تنطبق هذه الأنماط أيضا على اضطرابات الجين الواحد عند البشر؛ لذا فإن «اضطراب هنتنغتون» **Huntington's disorder** السائد يظهر في كل جيل من الأسرة، بينما يحدث الاضطراب المتنحي المتمثل بالتليف الكيسي فقط عندما ينتقل من خلال اثنين من الناقلين (غير المتأثرين بالمرض). وهناك تنويع طفيف في هذا الموضوع ويتجلى في اضطرابات مثل الناعور أو اضطراب دوشين لضمور العضلات. ترجع هذه الاضطرابات المتنحية إلى عيوب في الجينات الموجودة على الكروموسوم X، وبما أن الرجال لديهم كروموسوم X واحد فقط، فإن هذه الاضطرابات عموما تؤثر فقط في الرجال وتكون النساء ناقلات للمرض. هذا، وتحققت خطوة كبيرة إلى الأمام في علم الوراثة من منتصف ثمانينيات القرن العشرين فصاعدا باكتشاف الجينات المرتبطة بالتليف الكيسي وهنتنغتون ودوشين. منذ ذلك الحين، رُبط كثير من الأمراض البشرية ذات النمط المندلي للوراثة بجينات معينة[13]. وقد تسارع اكتشاف العيوب الجينية المرتبطة بهذه الاضطرابات على نحو خاص مع تطوير تقنيات «الجيل التالي» **next-generation** لسَلْسَلَة الحمض النووي السريعة والاقتصادية، والآن أشارت دراسة حديثة إلى أن ما يقرب من 3 آلاف عيب جيني مرتبط باضطرابات تظهر نمط وراثة مندلية[14]. وعلى رغم أن مثل هذه الاضطرابات نادرة، فإنه يُقدر أنها تصيب نحو 25 مليون شخص في الولايات المتحدة وحدها[15].

ظل احتمال القدرة على تصحيح الجينات «المعيبة» حلما في الطب منذ أن حُددت الصلة بين الجينات والأمراض البشرية للمرة الأولى. لكن، كما رأينا في الفصل الثاني، فإن العلاج الجيني باستخدام الأساليب المعيارية للتعديل الوراثي

كان أبعد ما يكون عن قصة نجاح - حتى بالنسبة إلى اضطرابات الجين الواحد المُحددة بدقة - وذلك بسبب عائقين رئيسين[16]، أحدهما هو صعوبة إدخال المركبات الجينية في الأنسجة وبثها عبر أغشية الخلايا في الجسم. فالفيروسات قادرة على أن تنقل بفاعلية المركبات الجينية إلى الخلايا، لكن استخدامها ينطوي أيضا على مخاطر. العقبة الثانية كانت تتمثل في الافتقار إلى تقنية هندسة دقيقة لجينومات الخلايا المُعالَجة. بدلا من ذلك، كان العلاج الجيني التقليدي يعني إدخال مركب حمض نووي أجنبي على نحو عشوائي في جينوم الخلية المُضيفة. لا يؤدي هذا فقط إلى تعطيل جينوم المضيف والتسبب في أضرار، مثل تنشيط أحد الجينات الورمية (مما يمكن أن يؤدي إلى الإصابة بالسرطان)، ولكنه أيضا لا يُعتبر مفيدا إلا في علاج الاضطرابات المتنحية التي يكون فيها منتج الجين غائبا، كما هي الحال في التليف الكيسي، وليس لعلاج أمراض الجينات الوراثية السائدة مثل هنتنغتون، حيث يُعطل منتج الجين المعيب وظيفةَ الخلية الطبيعية.

ولما كانت تقنيات تعديل الجينوم جديدة جدا، لا سيما نسخة تقنية «كريسبر/كاس9» التي أصبحت سريعا التقنية السائدة، فإن إمكاناتها الكاملة كإستراتيجية علاجية في البشر لاتزال في المراحل الأولى من التقييم، لكن توجد بالفعل بشائر واعدة جدا. وقد تضمنت العروض التوضيحية للإمكانيات العلاجية للتكنولوجيا حتى الآن على نحو رئيس نماذج من الفئران المصابة بالمرض المعني، بيد أن هذا مشجع فهناك الآن تجارب إكلينيكية جارية، ونجاح واضح أخيرا في علاج سرطان الدم لدى الأطفال والذي سنلقي نظرة عليه في جزء «علاجات جديدة للسرطان». ويتقصى العلماء حاليا نهجين رئيسين. أولا، تُستخدم تقنيات تحرير الجينوم لتعديل الخلايا خارج الجسم. على الرغم من أن تحقيق ذلك أسهل بكثير في هذه الوضعية المُتحكم بها، فإن ذلك يقصر هذا النهج على أنواع قليلة فقط من الخلايا، مثل تلك الموجودة في نخاع العظام؛ ومن ثم، فإن هذا يجعل أنواع الأمراض التي يمكن علاجها تقتصر على التي تصيب الدم أو جهاز المناعة. ثانيا، يُستخدم تحرير الجينوم لاستهداف الخلايا الموجودة في الجسم. على الرغم من أن هذا يفتح إمكانية استخدام التكنولوجيا لتعديل أي نوع من الأمراض الوراثية عمليا، فإن هذا النهج الثاني من الناحية الفنية يمثل تحديا أكبر بكثير.

أُجريت أول دراسة على الحيوانات لإثبات الإمكانات الإكلينيكية لتحرير الجينوم من قبل فريق جينسونغ لي Jinsong Li من معهد شنغهاي للعلوم البيولوجية Shanghai Institute for Biological Sciences. في ديسمبر 2013 استخدموا «كريسبر/كاس9» لاستهداف جين طافر في نموذج فأر مصاب بإعتام عدسة العين (أو ما يُعرف بتشكل الساد) cataract[17]. هذه الفئران لديها طفرة طبيعية في «جين غاما سي البلوري» crystallin gamma C (اختصارا: CRYGC) الذي يُرمِّز إلى بروتين من البروتينات الرئيسة في عدسة العين. تصاب هذه الفئران بإعتام عدسة العين في سن مبكرة، ولكن باستخدام تحرير الجينوم لتصحيح الطفرة CRYGC في البويضات المخصبة التي تحوي هذه الطفرة، كان ثلث النسل الناتج غير مصابٍ بإعتام عدسة العين. ويُقر لي أن كفاءة هذه التقنية كانت منخفضة، وأنه «لأغراض إكلينيكية، ينبغي أن تصل الكفاءة إلى 100 في المائة»[18]. لكن، أثارت النتائج إعجاب تشارلز غيرزباخ Charles Gersbach، عالم الجينات من جامعة ديوك Duke University، حتى إنه قال: «المهم في هذا هو أنه انتقل بـ «كريسبر» إلى المرحلة التالية لما يمكن استخدامه من أجله، وفي هذه الحالة، إنه يصحح الطفرات التي تسبب المرض»[19].

إحدى نقاط الضعف في دراسة لي تتمثل في أن الطفرة تُصحَّح في الجنين فقط، وليس في حيوان بالغ. لكن، في مارس 2014 تُوصل إلى استخدام تحرير الجينوم في الفئران البالغة، وذلك من قبل دانييل أندرسون Daniel Anderson وزملائه من معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا. إذ أفادوا بأنهم «شفوا» الفئران من اضطراب كبدي نادر[20]. كان الاضطراب في نموذج الفئران هذا ناتجا عن طفرة في الترميز الجيني للإنزيم الكبدي هيدروليز الفوماريلاسيتوأستيت fumarylacetoacetate hydrolase (اختصارا: FAH)، والذي يكسر الحمض الأميني التيروزين tyrosine. في هذا الاضطراب - الذي يصيب نحو 1 من كل 100 ألف شخص - يسبب الخلل تراكم التيروزين في الكبد، مما يؤدي إلى فشل كبدي في نهاية المطاف. تشمل العلاجات الحالية لدى البشر نظاما غذائيا منخفض البروتين وعقارا يسمى نايتيسنون nitisinone، يُعرف أيضا باسم «أورفادين» Orfadin®، والذي يثبط إنتاج التيروزين، ولكن هذه الإجراءات فعالة جزئيا فقط.

لعلاج الاضطراب في الفئران، حقن أندرسون وفريقه مركبات «كريسبر/كاس9» في مجرى الدم للفئران تحت ضغط مرتفع. بعد ذلك، امتص الكبد المركبات المحقونة، مما أدى إلى تصحيح الخلل الجيني في بعض خلايا ذلك العضو. الواقع، صُححت خلية واحدة فقط من بين كل 250 خلية، لكنها على رغم ذلك سمحت لخلايا الكبد السليمة المصححة الآن بالتكاثر واستبدال خلايا الكبد المريضة. كان هذا كافيا لعلاج المرض، مما سمح للفئران بالبقاء على قيد الحياة بعد وقف عقار نايتيسنون. وقال آندرسون «هذا المرض ناجم عن طفرة في نقطة واحدة، وقد أظهرنا أنه يمكن استخدام نظام «كريسبر» في حيوان بالغ، وأنه يؤدي إلى شفاء المرض».

وتابع: «نعتقد أن هذه التجربة دليل مهم على مبدأ أن هذه التقنية يمكن تطبيقها على الحيوانات لعلاج الأمراض. الميزة الأساسية هي أنك تصلح الخلل، بل إنك تُصحح الحمض النووي نفسه»[21]. بيد أنه يقر أيضا بأن كفاءة وسلامة هذه التقنية بحاجة إلى تحسين كبير قبل اختبارها على البشر.

وإذا أخذنا مثال داء هنتنغتون، فمن المعروف أنه اضطراب يصيب الدماغ بسبب جين واحد فقط[22]. ويؤثر هذا الاضطراب السائد في عدد كبير نسبيا من الأفراد - 12 من كل 100 ألف شخص في بريطانيا. تبدأ الحالة عادة برعاش وتقلبات مزاجية، ولكنها تتطور بسرعة إلى الخرف التام والموت، ويكون ذلك على نحو عام في منتصف العمر. ولما كان المرضى عموما يرزقون بأبنائهم بالفعل قبل أن تبدأ الأعراض في الظهور، يظل المرض ينتقل عبر الأجيال. في العام 1993 جاء تحديد الخلل الجيني المُتسبب في الإصابة بمرض هنتنغتون - قبل عقد من الانتهاء من مشروع الجينوم البشري - انتصارا لعلم الوراثة الحديث[23]. لهذا الجين تسلسلات متكررة من الحمض النووي - التسلسلات CAG، تكون في بدايته وتتكرر نحو 17 مرة في الأفراد الطبيعيين. كل تسلسل من التسلسلات CAG يُرمز إلى الحمض الأميني غلوتامين glutamine، لذلك سيكون لدى الفرد العادي 17 وحدة من الأحماض الأمينية الغلوتامين في بداية البروتين هنتنغتين huntingtin protein. لكن، يمكن أن يسبب النسخ الخطأ للحمض النووي التوسع في تكرار التسلسلات CAG، وإذا ورث الشخص 36 نسخة أو أكثر، فسوف يُصاب باضطراب هنتنغتون. والسبب هو

أن الغلوتامين الإضافي يجعل البروتين هنتنغتين يتكتل داخل الخلايا، فيُعطل عمل هذه الخلايا، وخصوصا الخلايا العصبية.

رحب العلماء بتحديد عيب جين هنتنغتين وشاع الأمل بأن يُسرع هذا من التوصل إلى علاج لهذا الاضطراب. مع الأسف، كل ما حققه ذلك حتى الآن هو أن الأشخاص المعرضين للخطر يمكنهم إجراء اختبار جيني يكشف عن عدد مرات تكرار التسلسلات CAG الموجودة في جين هنتنغتين. من الواضح أن هذه أخبار مرحب بها إذا أظهرت أن الفرد خالٍ من المخاطر، ويمكن أن تساعد أيضا أولئك الذين يفكرون في إنجاب أطفال. لكن، نظرا إلى أن النتيجة الإيجابية هي فعليا بمنزلة حكم إعدام، فليس من المستغرب أن يختار معظم الأشخاص المعرضين للخطر عدم الخضوع للاختبار. في العام 2010 وصفت الصحافية شارلوت رافين Charlotte Raven، التي أجرت الاختبار وكانت نتيجتها إيجابية، الأمر قائلة: «في البداية اعتقدت أن إجراء الاختبار سيكون أشبه بمعرفة الطقس قبل الذهاب لقضاء عطلة»[24]. لكن عوضا عن ذلك كان الأمر أشبه باكتشاف أن «هناك قنبلة على الطيارة بعدما كنت قد ركبتها بالفعل. شعرت بالعجز والحسد تجاه الأغلبية غير المطلعة. تمنيت لو لم أعرف»[25].

لكن الآن هناك بصيص أمل لأولئك الذين يعانون هذا الاضطراب، بعد دراسة أجرتها نيكول ديغلون Nicole Déglon وزملاؤها من جامعة لوزان University of Lausanne في أكتوبر 2015. أصاب الباحثون مجموعتين من الفئران البالغة السليمة بفيروس يعبر عن طفرة الجين هنتنغتين. كما حقنت إحدى المجموعتين بفيروس يعبر عن إنزيم «كاس9» وحمض دليل ريبي يستهدف جين هنتنغتين. تعتقد ديغلون أن ما وجده فريقها «مشجع على نحو ملحوظ»[26]. فبعد ثلاثة أسابيع فقط، أظهرت مجموعتا الفئران تباينا صارخا. ففي حين أن تلك التي أضيفت إليها طفرة هنتنغتين فقط أظهرت كميات كبيرة من تكتل البروتين في خلايا أدمغتها، فإن تلك التي حُقنت بالبروتين الطافر وإنزيم «كريسبر/كاس9» لم يكن لديها أي من ذلك تقريبا - فقد منع تحرير الجينوم التعبير عما يقرب من 90 في المائة من الطفرة هنتنغتين. تقول ديغلون: «بعد الوصول إلى نحو 90 في المائة [من حصر إنتاج البروتين]، فإن هذا يغير قصة [علاج هنتنغتون] تماما. إنه يشرع أمامنا إستراتيجيات علاج جديدة تقوم على الحمض النووي، ومن ثم ستكون لها فائدة دائمة طوال حياة الشخص»[27].

الواقع، أن هناك كثيرا من المشكلات التي تحتاج إلى معالجة قبل اعتبار هذا النهج فعالا وآمنا كطريقة لاستهداف مرض هنتنغتون عند البشر. في دراسة ديغلون، استهدف الحمض الريبي الدليل كلا من البروتين هنتنغتين الطبيعي والطافر. يقول عبداللطيف بن ريس Abdellatif Benraiss، عالم الأعصاب من جامعة روتشستر University of Rochester في نيويورك: «إذا لم تكن التقنية تستهدف البروتين هنتنغتين الطافر خصوصا، فهذا مصدر قلق. هذا ليس علاجا لمدة 4 أسابيع أو 4 أشهر، بل هذا علاج دائم»[28]. لأنه على الرغم من أن الدور الطبيعي للبروتين هنتنغتين غير واضح، فإنه يُعتقد أنه يشارك في وظائف مهمة مثل نقل المواد في الخلايا. ويتابع بن ريس قائلا: «على الرغم من أن وجود كثير من الهنتنغتين مضر، فإننا لانزال بحاجة إلى نسخة واحدة [من جينه] حتى يتمكن من أداء وظيفته الطبيعية في أجسادنا». بيد أن فريق ديغلون يعكف الآن على تصميم الحمض الريبي الدليل الذي يميز جين هنتنغتين الطبيعي والطافر ويستهدف الأخير فقط. وهم يخططون أيضا لاختبار تقنية «كريسبر/كاس9» على الفئران التي صممت هندسيا بحيث تكون لديها نسخ طبيعية وطافرة من جين هنتنغتين، كما هو الحال لدى البشر المصابين به. وتضيف ديغلون: «نحن لانزال في بداية الحكاية»[29].

من التطبيقات المثيرة للاهتمام خصوصا على الإمكانات المحتملة لتحرير الجينوم هو الاستخدام الناجح لـ «كريسبر/كاس9» لعلاج مرض دوشين لضمور العضلات في نموذج الفأر. فمرض دوشين هو اضطراب ناتج عن وجود جين واحد متنحٍ. ونظرا إلى أن جين الديستروفين dystrophin gene المعيب في هذا الاضطراب يقع على الكروموسوم X، فإن الاضطراب يؤثر عموما في الذكور، لأنه لا يوجد لديهم سوى كروموسوم X واحد وهم أكثر عرضة لفقدانه. يسبب فقدان الديستروفين هزال العضلات الذي يبدأ في مرحلة الطفولة المبكرة. في الوقت الحالي، لا يوجد علاج لهذا الاضطراب المدمر، والذي يؤدي عادة إلى الوفاة في سن المراهقة المتأخرة. وصف مقال حديث لأحد الآباء الذي يوجد لديه ابن مصاب بمرض دوشين كيف أدرك أن ابنه «لن يلعب الرغبي أبدا، ولن يتمتع بعلاقة حميمة أبدا، ولن يصل إلى الجامعة أبدا، ولن يحقق إمكاناته الكاملة أبدا»[30].

أظهرت ثلاث دراسات مستقلة أجراها باحثون أمريكيون ونُشرت في مجلة ساينس في يناير 2016 كيف يمكن استخدام «كريسبر/كاس9» لتصحيح الخلل الجزئي في التعبير الجيني للديستروفين في الفئران التي لديها طفرة في الجين[31]. قاد تشارلز غيرزباخ إحدى الدراسات في جامعة ديوك. استخدم فريقه نوعا من الفيروسات يسمى الفيروس الغدي adenovirus لتوصيل أدوات «كريسبر/كاس9» إلى العضلات ومجرى الدم في الفئران الطافرة. يقول كريس نيلسون Chris Nelson - أحد الباحثين المشاركين في الدراسة: «نحن نعلم أنه ينبغي إصلاح الجينات المُسببة لأمراض معينة، لكن توصيل أدوات تحرير الجينات إلى المكان الذي ينبغي أن تصل إليه يمثل تحديا كبيرا. أفضل طريقة... هي عبر استغلال الفيروسات، لأنها أمضت مليارات السنين وهي تتطور لاكتشاف كيفية إدخال جيناتها الفيروسية إلى داخل الخلايا»[32].

عندما حقن الفريق الفيروس مباشرة في أرجل الفئران البالغة، أدى ذلك إلى تحسين قوة العضلات. وعند حقنه في مجرى الدم، نتج عن ذلك تحسين في وظائف القلب والرئة[33]. وهذا مهم لأن فشل هذه الأعضاء هو ما يؤدي عموما إلى وفاة الشباب الذين يعانون هذا الاضطراب. كما أظهرت دراستان أخريان، الأولى بقيادة فريق من جامعة هارفارد والثانية بقيادة فريق من مركز ساوثويسترن الطبي Southwestern Medical Center بجامعة تكساس، أن علاج «كريسبر/كاس9» يمكن أن يخفف من أعراض هذا الاضطراب عند الفئران الطافرة، سواء طُبق على الفئران المولودة حديثا، أو من خلال معالجة جنين الفأر، على التوالي[34]. أما أدريان ثراشر Adrian Thrasher، من معهد صحة الطفل Institute of Child Health ومستشفى غريت أورموند ستريت Great Ormond Street Hospital في لندن، فقد علق على النتائج قائلا: إنه يراها بمنزلة «إثبات لمبدأ تحرير الجينات في الجسم الحي لعلاج الأمراض العضلية العصبية»، لكنه أشار أيضا إلى أن «الطريق لاتزال طويلة» قبل أن يكون مثل هذا النهج «قابلا للتطبيق على البشر»[35].

علاجات جديدة للسرطان

ثمة جانب آخر مثير لتحرير الجينوم وهو إمكانية استخدامه لعلاج الأمراض البشرية الأكثر شيوعا، مثل السرطان. فأشكال السرطان الناجمة عن فقدان الجين

المثبط للورم أو تنشيط أحد الجينات الورمية، أو كليهما، يمكن أن تؤدي إلى نمو غير طبيعي للخلايا وإلى تطور الورم[36]. إذ أظهرت الدراسات الحديثة أنه عند البشر، يبدو أن كثيرا من الطفرات الجينية المختلفة متورطة في دفع تقدم سرطان معين. فقد أظهرت دراسة أجريت على نساء مصابات بسرطان الثدي في العام 2011 أنه في 50 مريضة، اكتُشف أكثر من 1.700 طفرة في أورامهن، ومعظمها طفرات خاصة بالمريضة نفسها[37]. ويقول ماثيو إليس Matthew Ellis من جامعة واشنطن Washington University الذي قاد فريق البحث: «إن جينومات السرطان شديدة التعقيد، وهذا يفسر الصعوبة التي نواجهها في التنبؤ بالنتائج وإيجاد علاجات جديدة»[38]. القدرة المتزايدة على السلسلة السريعة للجينوم الكامل لسرطان المريض ومقارنته بجينومه الطبيعي – وهو ما يسمى بـ «جينوميات السرطان» cancer genomics - يعني أنه أصبح من الممكن تحديد السبب الجزيئي molecular cause الدقيق للسرطان عند فرد ما[39]. ولكن مع تحرير الجينوم، قد يكون من الممكن تصحيح العيوب المحددة المسببة للسرطان في الورم، سواء أكان ذلك بسبب فقدان الجينات المُثبطة للورم tumour-suppressor genes أم تنشيط الجينات المُسرطنة oncogenes.

في مارس 2015 استهدف العلماء في معهد والتر وإليزا هول للأبحاث الطبية Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research في ملبورن خلايا سرطان الغدد الليمفاوية البشرية وقتلوها باستخدام «كريسبر/كاس9» لتعطيل الجين الضروري لبقاء هذه الخلايا على قيد الحياة. يقول براندون أوبري Brandon Aubrey - أحد الباحثين الذين قادوا هذه الدراسة: «تمكنا من قتل خلايا سرطان الغدد الليمفاوية البشرية من نوع بيركيت Human Burkitt lymphoma من خلال تعطيل جين ابيضاض الدم النقوي myeloid cell leukaemia 1 (اختصارا: الجين MCL1)، وهو الجين الذي ثبت أنه يبقي الخلايا السرطانية على قيد الحياة»[40]. وعلى الرغم من أن هذه الدراسة في مرحلة «ما قبل التجارب الإكلينيكية»، حيث تضمنت فقط خلايا بشرية نمت في مزرعة مختبرية، فإن أوبري - وهو أيضا اختصاصي أمراض الدم في مستشفى ملبورن الملكي Royal Melbourne Hospital - يعتقد أنه «كطبيب، من المثير بالنسبة إليه رؤية احتمالات ما يمكن أن تحققه التكنولوجيا الجديدة التي قد توفر في المستقبل خيارات علاجية جديدة لمرضى السرطان»[41].

أما ماركو هيرولد Marco Herold - باحث آخر في الدراسة - فهو متفائل بالقدر نفسه بشأن إمكانات تحرير الجينوم لعلاج السرطان وكذلك البحث في الأساس الجزيئي لتشكيل الورم، ويقول إنه «بالإضافة إلى إمكاناته المثيرة جدا في علاج المرض، فقد أظهرنا أنه قادر على تحديد الطفرات الجديدة في الجينات والجينات المسببة للسرطان والتي «تثبط» تطور السرطان، مما سيساعدنا على تحديد كيفية بدء أو تسريع تطور السرطان»[42].

والأكثر إثارة على الإطلاق كان يتمثل في الخبر الذي ظهر في نوفمبر 2015 بشأن الاستخدام الناجح على ما يبدو لتحرير الجينوم لعلاج سرطان الدم في مولود بريطاني. كان هذا الخبر يحتوي على جميع العناصر الضرورية لسيناريو فيلم - طفل يحتضر، وأبوين يائسين، وفريق من الأطباء مع علاج جديد تجريبي تماما[43]. بيد أن هذه كانت قصة حقيقية، والوالدان، ليزا فولي Lisa Foley وآشلي ريتشاردز Ashleigh Richards، سمحا فقط باستخدام العلاج الجديد لعلاج سرطان ابنتهما ليلى بعد فشل كل العلاجات الأخرى. في يونيو 2014 ولدت ليلى بوزن صحي يبلغ 7 أرطال و10 أونصات، ولكن بعد ثلاثة أشهر أصيبت بتسارع نبضات القلب، ولم تعد تشرب الحليب، وكانت تبكي أكثر من المعتاد[44]. في البداية كان يُعتقد أن المشكلة ليست أكثر من جرثومة معدة، ولكن فحوصات الدم كشفت أنها مصابة بسرطان الدم الليمفاوي الأرومي الحاد لدى الأطفال infant acute lymphoblastic leukaemia؛ بل إن أطباء ليلى وصفوا مرضها بأنه أحد أكثر أشكال هذا السرطان عدوانية على الإطلاق. تلقت ليلى على الفور العلاج الكيماوي وزرع نخاع العظام ليحل محل خلايا الدم السرطانية. لكن، على الرغم من عدة جولات من العلاج، فقد عاد سرطان الدم إلى الظهور مجددا. في تلك المرحلة، أخبر الأطباء والدي ليلى أنه لا يوجد شيء آخر يمكنهم تقديمه، باستثناء الرعاية التلطيفية palliative care لتخفيف معاناة الطفلة قبل أن تستسلم للسرطان. لكن آشلي وليزا توسلا إلى الأطباء ألا يستسلموا. تقول ليزا: «لم نكن نريد الرعاية التلطيفية والتخلي عن ابنتنا مستسلمين، لذلك طلبنا من الأطباء تجربة أي شيء لابنتنا، حتى لو لم يُجرب من قبل»[45].

كان هذا الالتماس كافيا لجعل الأطباء في مستشفى غريت أورموند ستريت للأطفال في لندن - حيث كانت ليلى تعالج - يعيدون النظر في خياراتهم. وقرروا

تجربة تقنية تحرير الجينوم، على الرغم من حقيقة أنه قد اختُبرت على الفئران فقط. يقول وسيم قاسم Waseem Qasim من معهد صحة الطفل Institute of Child Health وجامعة يونيفيرسيتي كوليدج لندن، واستشاري المناعة في المستشفى الذي قاد العلاج: «كان العلاج تجريبيا تماما وكان علينا الحصول على أذونات خاصة، لكن الحالة كانت مناسبة على نحو مثالي لهذا النوع من النهج»[46]. وقد تضمن ذلك أخذ الخلايا التائية T-cells - وهي مكون أساسي في الجهاز المناعي - من متبرع، واستخدام تقنية الإنزيمات TALENs لهندسة الخلايا لمنعها من مهاجمة خلايا الطفل نفسه ومن أن تصبح مقاومة لأدوية العلاج الكيماوي، وكذلك منحها القدرة على مهاجمة خلايا اللوكيميا. وقد أوضح رينير برينتينز Renier Brentjens من مركز ميموريال سلون كيترينج للسرطان في نيويورك سبب أهمية هذا التعديل الأخير. حيث قال: «خلاياك التائية لن تتعرف على خلايا الورم في جسمك. إنها تعتقد أن الخلية السرطانية هي، في الواقع، خلية طبيعية. وأنت بحاجة إلى إعادة تعليم هذه الخلايا التائية»[47]. في البداية لم يكن يحدث شيء، ولكن بعد أسبوعين ظهر طفح جلدي، أظهر أن الخلايا المهندسة كان لها تأثير. وبعد شهرين، كانت ليلى خالية تماما من السرطان، مما سمح للأطباء بإجراء عملية زرع نخاع ثانية لاستبدال دمها وجهازها المناعي بالكامل. بعد ثلاثة أشهر كانت في حالة جيدة بما يكفي للعودة إلى المنزل.

يعتقد وسيم قاسم أن هذا النهج يمكن أن يكون له تطبيق أوسع بكثير لأنواع أخرى من سرطان الدم في مرحلة الطفولة. ويقول: «لقد استخدمنا هذا العلاج فقط مع فتاة صغيرة قوية جدا، وعلينا توخي الحذر بشأن الادعاء بأن هذا سيكون خيارا علاجيا مناسبا لجميع الأطفال. لكن هذا الأمر يشكل علامة فارقة بالنسبة إلى استخدام تكنولوجيا هندسة الجينات الجديدة، وكانت النتيجة بالنسبة إلى هذه الطفلة مذهلة»[48]. هذا وقد رحب خبراء آخرون بهذا الخبر بحذر. إذ قال ستيفان غرب Stephan Grupp من جامعة بنسلفانيا: «هذه جهود أولية مثيرة للاهتمام، ويشير المؤلفون إلى أنهم سيتوسعون في هذه التجربة. ولعل نتائج مزيد من المرضى المعالَجين بهذا النهج ستعطينا فكرة أفضل عن التأثير الحقيقي لهذه الخلايا التائية المعدلة وراثيا في علاج اللوكيميا»[49]. ما يبدو مرجحا هو أن هذه المحاولة ربما تكون الأولى فقط من بين عديد من مثل هذه التدخلات.

الجينات التي تحمي

إذا كان لتحرير الجينوم مثل هذه الإمكانات لعلاج السرطان، فماذا عن الاضطرابات الشائعة الأخرى عند البشر، مثل داء السكري أو أمراض القلب أو السكتة الدماغية أو الحالات النفسية مثل الفصام أو الاضطراب ثنائي القطب أو الاكتئاب؟ تنبع الصعوبة الرئيسة من أنه على الرغم من وجود آمال أولية - بعد الانتهاء من مشروع الجينوم البشري - بأننا سنحدد قريبا الاختلافات الجينية الواضحة الكامنة وراء مثل هذه الحالات، فقد ثبت أن الواقع أكثر تعقيدا، كما رأينا في الفصل الخامس[50]. أعود وأؤكد أن هناك حاليا نقاشا موسعا بشأن ما إذا كانت هذه الاضطرابات ناتجة عن كثير من الاختلافات الجينية الشائعة، التي يوجد لكل منها تأثير صغير، أم عن عدد قليل من الاختلافات النادرة، التي يوجد لها تأثيرات كبيرة لدى أفراد معينين. لكن خلصت مراجعة أجريت في العام 2015 نظرت في الأساس الجيني للاضطراب العقلي إلى أنه «في الاضطراب ثنائي القطب والفصام، تدعم الأدلة المتزايدة دور الطفرات النادرة المسببة للأمراض في الجينات التي يعبر عنها الدماغ»[51]. ومن الصعب فهم دور هذه الطفرات بسبب حقيقة أنه، على عكس الاضطرابات المندلية، التي تميل إلى أن تكون ناتجة عن طفرات تؤثر في تسلسل الأحماض الأمينية للبروتين الناتج من الجين، فإن معظم الطفرات المرتبطة بالاضطرابات الشائعة تقع في العناصر التنظيمية التي تتحكم في تعبير الجين[52].

قد يفسر هذا سبب عدم اتباع الاضطرابات العقلية مثل الفصام لنمط الوراثة المندلية؛ لأن تأثيرات الطفرات في العناصر التنظيمية (التي غالبا ما يكون هناك الكثير منها لكل جين، وكلها تؤدي دورا مساهما في التعبير عنها) من المحتمل أن يكون لها تأثيرات أكثر دقة في الجين مقارنة بتلك التي تغير تسلسل ترميز البروتين الخاص به[53]. مثل هذه الطفرة قد تعني أن الفرد أكثر عرضة للإصابة بالفصام، ولكن فقط في حالة وجود محفزات بيئية معينة. على سبيل المثال، وجدت إحدى الدراسات الحديثة أن امتلاك طفرة تؤثر في التعبير عن بروتين كينيز بي ألفا Kinase B alpha (اختصارا: البروتين PKB)، وهو جين يشارك في كثير من العمليات المهمة في الدماغ، يزيد من خطر إصابة الشخص بالفصام[54].

وتعقيد الارتباط بين الجينات والاضطرابات الشائعة هذا يتحدى فكرة إمكانية علاج مثل هذه الاضطرابات باستخدام الأدوية التقليدية. إذا كان من الممكن أن تسهم كثير من الاختلافات الجينية في إصابة شخص بمرض ما، فمن الصعب معرفة كيف يمكن استخدام العقاقير لعلاج مثل هذا العدد الكبير من الأهداف. ولكن، إذا كان كل شخص مصاب بمرض معين هو أساسا عرضة للإصابة به بسبب اختلاف جيني نادر موجود فقط لدى عدد قليل من الأفراد، عندها يصعب اقتصاديا تبرير تطوير أدوية لعلاج هذا الاضطراب، إذ من المحتمل أن تكون هناك حاجة إلى دواء مختلف لكل واحد من مئات الأسباب الجزيئية المختلفة للاضطراب.

في حين أن لكل من السيناريوين مشكلاته المحتملة من حيث الاستعصاء على العلاج بالعقاقير التقليدية، فإن هذه ليست بالضرورة هي الحال بالنسبة إلى تحرير الجينوم. لذلك، إذا كان هناك عدد كبير من الاختلافات الجينية يسهم كل منها على نحو بسيط في قابلية الإصابة بمرض ما، فقد يكون من الممكن في الوقت نفسه إجراء تعديلات تصحيحية متعددة على المستوى الجيني، نظرا إلى أنه من الناحية النظرية لا يوجد حد لعدد الجينات التي يمكن استهدافها في المرة الواحدة باستخدام «كريسبر/كاس9». الواقع، كما رأينا في الفصل الخامس، أن فريق جورج تشيرش في جامعة هارفارد استخدم هذه التقنية لاستهداف 62 تسلسلا مختلفا للحمض النووي للفيروسات القهقرية في جينوم الخنازير. وبالفعل، يقول تشرش نفسه: «لسنا مقتنعين بأن ما فعلناه قابل للتعميم، فهو لا يعني أنه يمكننا الآن تغيير 62 جينا مختلفا بسهولة»[55]. ولكن مع استمرار تطور تقنية «كريسبر/كاس9»، قد يصبح التحرير متعدد الجينات الدقيق multigene editing اقتراحا عمليا قريبا. وإذا كانت القابلية للإصابة بالأمراض ناتجة عن اختلاف وراثي نادر لدى فرد معين، فيمكن علاج ذلك بسهولة نسبيا بتحرير الجينوم، وذلك باستخدام أدواته سهلة التوليد لتستهدف بدقة أي منطقة في الجينوم، بدلا من تطوير عقاقير جديدة لكل هدف جزيئي جديد يُحدد في الفرد.

بالإضافة إلى استخدام تحرير الجينوم لاستهداف الطفرات المرتبطة بالاضطرابات الشائعة بالذات، اقترح فينغ تشانغ إمكانية أخرى تتمثل في استخدام التكنولوجيا لإدخال طفرات «وقائية» تحمي المريض من الآثار السلبية لاضطراب شائع[56]. توجد مثل هذه الطفرات على نحو طبيعي عند البشر، وقد ثبت أنها تحمي الأفراد

ممن لديهم اضطرابات الجين الواحد النادرة أو الاضطرابات الأكثر شيوعا. فشدة فقر الدم المنجلي - وهو اضطراب متنحٍ وحيد الجين ورد ذكره في الفصل الثاني، ينجم عن طفرة في الجين بيتا غلوبين β-globin الذي يرمز إلى تصنيع الهيموغلوبين عند الفرد البالغ - تختلف اعتمادا على ما إذا كان المريض قادرا على إنتاج الشكل الجنيني foetal form للهيموغلوبين، المعروف اختصارا بـ HbF[57]. هذا لا يُنتج عادة عند البالغين، ولكنه يكون موجودا لدى الأفراد الذين لديهم طفرة في محفز جين الهيموغلوبين HbF؛ وإذا كانوا يعانون أيضا فقرَ الدم المنجلي، يمكن لبروتين الجنين أن يحل جزئيا محل الهيموغلوبين الطبيعي المفقود، مما يحميهم من كثير من آثار الاضطراب. كما حددت التحليلات الجينية للمجموعات البشرية الطفرات التي تحدث على نحو طبيعي لديها، والتي تحمي من الاضطرابات الأكثر شيوعا، بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية ومرض ألزهايمر[58]. لذلك قد يكون من الممكن إدخال مثل هذه الطفرات إلى البشر كطريقة لحمايتهم من هذه الحالات.

بالإضافة إلى ذلك، يمكن استخدام تحرير الجينوم لإدخال طفرات وقائية - موجودة طبيعيا - إلى البشر كطريقة لمكافحة الأمراض المُعدِية، وخاصة فيروس نقص المناعة البشرية. منذ ظهور هذا الفيروس أول مرة في أوائل ثمانينيات القرن العشرين، أدى وباء فيروس نقص المناعة البشرية إلى إصابة ما يقرب من 78 مليون شخص ووفاة 39 مليون شخص[59]. كما هو معروف، تحدث الوفيات بسبب الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية لأن الفيروس يعيق عملَ الجهاز المناعي فلا يعمل على نحو صحيح، مما يجعل المصابين به عرضة للعدوى بمجموعة من العوامل المُعدِية00 الأخرى - ولذا يسمى باضطراب نقص المناعة المكتسب acquired immune deficiency syndrome (أو اختصارا: الإيدز AIDS). لايزال هذا سببا رئيسا للوفاة في بعض أجزاء العالم، ولاسيما في الدول الأفريقية الواقعة جنوب الصحراء الكبرى، إذ يعيش ما يقرب من 71 في المائة من المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية[60].

النهج العام الأكثر نجاحا لمكافحة العدوى الفيروسية يتمثل في التطعيم. بيد أن فيروس نقص المناعة البشرية، مع الأسف، مقاوم على نحو خاص لهذا النهج، لأن الفيروس يتحور بسرعة كبيرة إلى درجة أن هناك معركة مستمرة لجهاز المناعة في الجسم لمواكبة ذلك. وحقيقة أن فيروس نقص المناعة البشرية يمكن أن يختبئ داخل

الخلايا ويعطل أيضا جهاز المناعة الذي يحمينا من العدوى، هما سببان آخران لكون هذا الفيروس قاتلا شرسا وتصعب مكافحته[61]. وتحققت نقلة نوعية في علاج الإيدز بفضل تطوير مجموعة من الأدوية المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية، خاصة تلك التي تثبط إنزيم النسخ الفيروسي العكسي **reverse transcriptase enzyme** للفيروس، أو التي تثبط الإنزيم البروتيني **protease** الذي يستخدمه فيروس نقص المناعة البشرية لينضج إلى جزيئات فيروسية معدية[62].

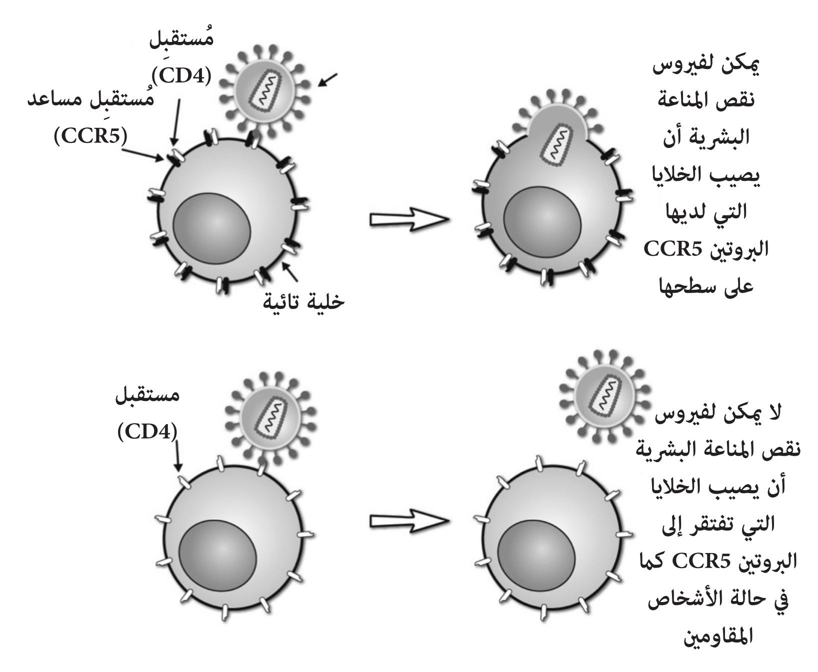
إن نجاح الأدوية المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية يعني أن الإصابة بالفيروس لم تعد بمنزلة حكم بالإعدام. يمكن للأشخاص الذين شُخصوا مبكرا على نحو كافٍ والذين يتناولون مزيجا من هذه الأدوية أن يتوقعوا الآن أن يعيشوا حياة طويلة ومزدهرة[63]. ويعود السبب الرئيس في استمرار عدد الوفيات الكبير من الإيدز في جميع أنحاء العالم- والذي بلغ 1.5 مليون في العام 2013[64] - إلى تعاطي المخدرات والفقر العام ونقص الرعاية الصحية المناسبة في الدول النامية التي تحدث فيها معظم هذه الوفيات. لكن، على الرغم من نجاح الأدوية الحالية المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية، يستمر البحث عن علاجات أكثر فعالية لعدد من الأسباب، أحدها أنه على الرغم من أنها تسيطر على فيروس نقص المناعة البشرية، ومن ثم تمنع آثاره المدمرة على جهاز المناعة، فإن مثل هذه الأدوية لا تستأصل هذا الفيروس من الجسم[65]. جزئيا، يعود سبب ذلك إلى أن الفيروسات القهقرية مثل فيروس نقص المناعة البشرية تدمج جينوماتها في جينوم الخلايا التي تصيبها، كما رأينا في الفصل الثاني. إذا توقف الشخص المصاب عن تناول الأدوية، فإن الفيروس المُدمج قد يعاود النشاط مجددا، مما يعني أنه في الوقت الحالي، يحتاج الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية إلى الاستمرار في تناول مزيج الدواء لبقية حياتهم، وهو أمر مكلف من وجهة نظر توفير الرعاية الصحية، ولكنه يزيد أيضا من مخاطر تطوير مقاومة ضد الأدوية، فضلا على الآثار الجانبية السامة لها[66].

يوفر تحرير الجينوم إمكانيات جديدة لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشرية بعدد من الطرق المهمة، الأولى هي جعل الشخص المصاب مقاوما للفيروس بالتعديل الجيني لخلايا جهاز المناعة التي يصيبها فيروس نقص المناعة البشرية عادة. تسعى هذه الإستراتيجية إلى محاكاة الاختلاف الجيني الموجود على نحو

طبيعي لدى بعض الأفراد النادرين من البشر الذين يقاومون فيروس نقص المناعة البشرية. وقد جرى التعرف على هؤلاء الأفراد من خلال حقيقة أنه على الرغم من أنهم كانوا على اتصال متكرر بالفيروس، مثل بائعات الهوى أو متعاطي المخدرات الذين يتشاركون الإبر، فإنهم لم يُصابوا بعدوى فيروس نقص المناعة البشرية[67]. وقد أظهرت الدراسات أن الطريقة الرئيسة التي تحدث بها هذه المناعة الطبيعية لدى هؤلاء الأفراد هي من خلال فقدان وظيفة «جين المستقبل كيموكين 5» C-C chemokine receptor 5، (أو اختصارا: الجين CCR5)، والذي يعمل عادة كـ «شريك تعاوني» cooperative partner، أو مُستقبِل مشارك co-receptor، لـ «عنقود التمايز 4» cluster of differentiation 4، (أو اختصارا: عنقود البروتينات CD4)، وهي مستقبلات موجودة على خلايا الدم البيضاء.

يستخدم فيروس نقص المناعة البشرية عادة البروتينات CCR5 وCD4 كبوابة جزيئية molecular gateway للدخول إلى الخلايا التائية في الجهاز المناعي (انظر الشكل 7-1). أما بالنسبة إلى الأفراد النادرين الذين لا ينتجون البروتين CCR5 السليم وظيفيا، فإن الفيروس لا يستطيع القيام بذلك، ويفشل في إصابة الخلايا التائية أو الإضرار بجهازهم المناعي الذي بدوره يقضي على الفيروس على الفور. من اللافت للنظر أن الأطباء في برلين أظهروا أنه إذا زُرع نخاع عظم من شخص لديه مقاومة طبيعية لفيروس نقص المناعة البشرية في شخص مصاب، فإنه قد يشفيه من المرض. أو على الأقل هذا ما يبدو عليه الحال بالنسبة إلى شخص واحد، هو تيموثي راي براون Timothy Ray Brown، الذي أُصيب بفيروس نقص المناعة البشرية وعُولج بهذه الطريقة في العام 2008، والذي تشير التقارير إلى أنه لايزال خاليا من الفيروس منذ ذلك الحين[68]. كان براون محظوظا لأن بروتينات MHC الموجودة في أنسجته، والتي لاحظنا دورها في رفض الزرع في الفصل الخامس، تطابق تلك الموجودة لدى المتبرع. مع الأسف، هذا الأمر لا ينطبق على معظم المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، ولكن أشارت دراسة أجريت في نوفمبر 2014 إلى أن حذف المستقبل المساعد CCR5 من الخلايا التائية للشخص المصاب يمكن أن يقضي على فيروس نقص المناعة البشرية ويشفيه من الإيدز[69].

استخدمت الدراسة، التي قادها تشاد كوان Chad Cowan وديريك روسي Derrick Rossi من جامعة هارفارد، تحرير الجينوم «كريسبر/كاس9» لتعطيل



الشكل (1-7): المُستقبِل CCR٥ ضروري للإصابة بعدوى فيروس العوز المناعي البشري

المُستقبِل CCR5 في خلايا نخاع العظام البشرية في مزرعة مختبرية. ثم عُولجت الخلايا بخليط من مواد كيميائية حفزتها للتحول إلى خلايا تائية. يقول كوان: «لقد أظهرنا أنه يمكنك تعطيل المُستقبِل CCR5 على نحو فعال جدا... وأن الخلايا لاتزال تضطلع بوظيفتها، وأجرينا تحليل سَلسَلة شديد التعمق لإظهار عدم وجود طفرات غير مرغوب فيها، لذلك يبدو أنها آمنة»[70]. هذا يشير إلى أنه قد يكون من الممكن أخذ خلايا نخاع العظام للشخص المصاب بالعدوى، واستخدام تحرير الجينوم لتعطيل المُستقبِل CCR5، ثم إدخال الخلايا المعدلة مرة أخرى إلى المريض، إذ من المأمول أن تقضي نهائيا على فيروس نقص المناعة البشرية في الجسم. الخطوة التالية هي اختبار هذه الإستراتيجية في نموذج حيواني. يقول كوان: «هناك نماذج فئران ممتازة يمكنك تزويدها بجهاز مناعة بشري ومن ثم إصابتها بفيروس نقص المناعة البشرية. يمكننا إعطاء خلايانا للفئران ومعرفة ما إذا كانت محمية من فيروس نقص المناعة البشرية»[71].

الواقع، يُستخدم بالفعل تحرير جينوم المُستقبِل CCR5 باستخدام الإنزيمات ZFNs عند المرضى من البشر. في مارس 2014 نشرت شركة سانغامو بيوساينسيس Sangamo BioSciences، وهي شركة مقرها ريتشموند، كاليفورنيا، نتائج تجربة إكلينيكية استخدمت هذا النهج لعلاج خلايا من 12 شخصا مصابا بهذا الفيروس. فبعد استهداف جينوم المستقبِل CCR5 في الخلايا التائية للمرضى، أُعيدت الخلايا المعالجة إلى المرضى. كانت النتائج إيجابية - في وقت الإعلان، كان نصف المشاركين قادرين على التوقف عن تناول الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية – وأفادت شركة سانغامو بأن التجربة عالجت أكثر من 70 مريضا باستخدام هذا النهج[72].

استهداف الفيروسات القاتلة

إن استهداف المُستقبِل CCR5 هو إحدى الطرق التي يمكن من خلالها استخدام تحرير الجينوم لعلاج فيروس نقص المناعة البشرية. ثمة طريقة بديلة تتمثل في تعطيل الفيروس نفسه. وقد أظهر عدد من الدراسات أنه يمكن استخدام «كريسبر/كاس9» لاستئصال الحمض النووي الفيروسي المُدمَج في جينومات الخلايا المصابة. على سبيل المثال، في يوليو 2014، أظهر كامل خليلي Kamel Khalili وفريقه في جامعة تمبل Temple University في فيلادلفيا أنه يمكنهم استخدام هذه التقنية لإزالة جينوم فيروس نقص المناعة البشرية تماما من كثير من سلاسل الخلايا البشرية، بما في ذلك سلسلة مشتقة من الخلايا التائية في الجهاز المناعي. يقول خليلي: «كنا سعداء جدا بالنتيجة. من المدهش كيف يمكن لهذا النظام حقا التعرف على نسخة واحدة من الفيروس داخل كروموسوم هو عبارة عن حمض نووي عالي الكثافة، ثم يقص تلك المنطقة بالضبط»[73].

في مارس 2015 أعلن فريق خوان كارلوس إسبيزوا بلمونتي Juan Carlos Izpisua Belmonte في معهد سالك Salk Institute أيضا النجاح في القضاء على فيروس نقص المناعة البشرية في الخلايا التائية البشرية في مزرعة مختبرية. هذا، ويعتقد إسبيزوا بلمونتي أن النتائج التي توصل إليها تُظهر أنه «من خلال القضاء على الفيروس في المراحل المبكرة من دورة حياته، يمكننا تماما منع إصابة الخلايا البشرية، وذلك بطريقة مشابهة لكيفية عمل اللقاحات التقليدية»[74]. يدرس

الباحثون الآن ما إذا كانت هذه التقنية يمكن أن تمنع فيروس نقص المناعة البشرية من أن يصبح مقاوما لاستهداف جينومه من خلال استحداث تغييرات في تسلسل حمضه النووي. يقول الباحث في هذه الدراسة، هسين كاي كين لياو Hsin-Kai 'Ken' Liao: «قد تنشأ الطفرات في فيروس نقص المناعة البشرية بسرعة كبيرة. وإذا استهدفنا مناطق متعددة في الوقت نفسه، فإننا نحد من فرصة أن يطور الفيروس مقاومة ضد التدخل العلاجي»[75].

يوفر تحرير الجينوم طريقة محتملة لمكافحة كثير من أنواع الفيروسات التي تسبب الأمراض البشرية، وليس فيروس نقص المناعة البشرية فقط. إذ ينتشر فيروس التهاب الكبد سي (اختصارا: الفيروس HCV) بملامسة الدم للدم المرتبط بتعاطي المخدرات عن طريق الوريد، وسوء تعقيم المعدات الطبية، وعمليات نقل الدم[76]. ويُقدر أن 130 مليونا إلى 150 مليون شخص في جميع أنحاء العالم مصابون بفيروس التهاب الكبد الوبائي. ونظرا إلى أن الفيروس لا يسبب أي أعراض أولية واضحة، فغالبا لا نكتشف الأفراد المصابين به. ولكن بمرور الوقت، يمكن أن يسبب التهاب الكبد الفيروسي حدوث ندبات مزمنة في الكبد وإصابته بالتليف cirrhosis، مما قد يؤدي في النهاية إلى فشل الكبد أو سرطان الكبد. يتكون فيروس التهاب الكبد سي من الحمض الريبي وليس الحمض النووي. في الفيروسات القهقرية مثل فيروس نقص المناعة البشرية، التي تحتوي أيضا على جينوم من الحمض الريبي، يُحوَّل الحمض النووي الريبي إلى الحمض النووي بواسطة إنزيم النسخ العكسي للفيروس، ويمكن لهذا الحمض النووي بعد ذلك الاندماج في جينوم المضيف في نواة الخلية المضيفة. في المقابل، يبقى جينوم الحمض الريبي لفيروس التهاب الكبد سي خارج النواة، في سيتوبلازم الخلية المضيفة، حيث يُنسخ بواسطة إنزيم فيروسي خاص - يُدعى إنزيم بلمرة الحمض الريبي المعتمد على الحمض الريبي dependent RNA polymerase-RNA - لإنتاج كثير من نسخ جينوم الحمض الريبي، وتُضاف إليه البروتينات لتشكيل كثير من الجسيمات الفيروسية المُعدية[77].

حقيقة أن فيروس التهاب الكبد سي هو نمط لا قهقري من فيروسات الحمض الريبي (أي لا يوجد مرحلة حمض نووي في دورة حياته) تشير إلى أنه قد يكون من

المستحيل استهدافه بتحرير الجينوم. لكن، أخيرا حقق فريق بقيادة ديفيد وايس David Weiss وآراش غراكوي Arash Grakoui من جامعة إيموري هذا الهدف باستخدام شكل معدل من الإنزيم «كاس9». الإنزيم «كاس9» المعدل هذا يستخدم الحمض الريبي الدليل للعثور على هدفه في جينوم الحمض الريبي لفيروس التهاب الكبد «سي»، ولكن بدلا من قص الحمض الريبي RNA، فإنه يخلق حاجزا يمنع الجينوم الفيروسي من التكاثر بواسطة إنزيم بلمرة الحمض الريبي المعتمد على الحمض الريبي. وجد وايس وغراكوي وزملاؤهما أنه بعد إدخال الإنزيم «كاس9» المعدل والحمض النووي الريبي الدليل الخاص به في خلايا الكبد البشرية في المزرعة المخبرية، أصبحت الخلايا مقاومة للعدوى بفيروس التهاب الكبد سي[78]. ويعتقد الباحثون أن هذا النهج قد يُستخدم في النهاية لعلاج عدوى التهاب الكبد سي المزمن. ونظرا إلى أن فيروسات الحمض الريبي الأخرى غير القهقرية مثل الإنفلونزا أو الإيبولا لها أيضا جينوم يتألف من الحمض الريبي، فقد نتمكن من تطبيق هذه الإستراتيجية على نطاق أوسع بكثير. حاليا، هناك نهج إكلينيكي يُطور لمكافحة الإيبولا يعتمد على تدخل الحمض الريبي (اختصارا: RNAi)، وقد ورد ذكر هذه التكنولوجيا في الفصل الرابع. ولكن وفقا لـوايس، يمكن للفيروسات تطوير آليات لإحباط تدخل الحمض الريبي، إذ يقول: «بما أن «كاس9» هو بروتين بكتيري وعلى الأرجح لم تصادفه فيروسات الخلايا حقيقية النواة eukaryotic viruses من قبل، فلن يكون لديها طرق للتهرب من «كاس9». ومن ثم، يمكن أن يكون «كاس9» فعالا في تثبيط الفيروسات عندما يعجز نظام تدخل الحمض الريبي».

الاحتمالات والمشكلات

إلى جانب الفيروسات، هناك مصدر رئيس آخر للأمراض المُعدِية ألا وهو البكتيريا. إن خط دفاعنا الرئيس الحالي ضد البكتيريا هو المضادات الحيوية - الأدوية التي تبطئ نمو البكتيريا أو تقتلها تماما[79]. هذه الأدوية الآن مهمة جدا في حياتنا إلى درجة أن المضادات الحيوية مثل البنسلين هي أسماء مألوفة للجميع. بينما يمنع البنسلين العملية التي تطور بها البكتيريا جدران خلاياها الواقية، فإن المضادات الحيوية الأخرى تمنع التعبير الجيني البكتيري بطرق مختلفة. على سبيل المثال،

يعرقل الستربتومايسين streptomycin والكلورامفينيكول chloramphenicol قدرة البكتيريا على ترجمة الجينات إلى منتجات بروتينية خاصة بها[80]. هناك بُنية خلوية تسمى الريبوسوم ribosome، موجودة عند البشر والبكتيريا على حد السواء، هي التي تتولى تحفيز هذه العملية. والسبب في عدم تأثير هذه المضادات الحيوية أيضا على الترجمة في الخلايا البشرية هو أن بنية الريبوسومات الموجودة في خلايانا تختلف قليلا عن تلك الموجودة لدى البكتيريا.

كما أصبح واضحا جدا، يمكن للبكتيريا تطوير مقاومة لهذه الأدوية[81]. يحدث هذا جزئيا من خلال الاصطفاء الطبيعي، فبواسطته يمكن لطفرة ما - تمنح بكتيريا واحدة مقاومة ضد المضادات الحيوية - أن تنتشر بسرعة عبر مجموعة بكتيريا إذا سمحت لها هذه المقاومة بالبقاء على قيد الحياة. حتى لو كانت الطفرة تحدث فقط في خلية واحدة من بين مليون خلية، فإن حقيقة أن البكتيريا يمكن أن تتكاثر في أقل من نصف ساعة تجعل انتشار المقاومة مشكلة حقيقية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للبكتيريا تبادل الجينات المقاومة للمضادات الحيوية من خلال عملية تسمى نقل الجينات الأفقي horizontal gene transfer. والأخطر من ذلك كله هو أن البكتيريا يمكنها تطوير مقاومة لمضادات حيوية متعددة.

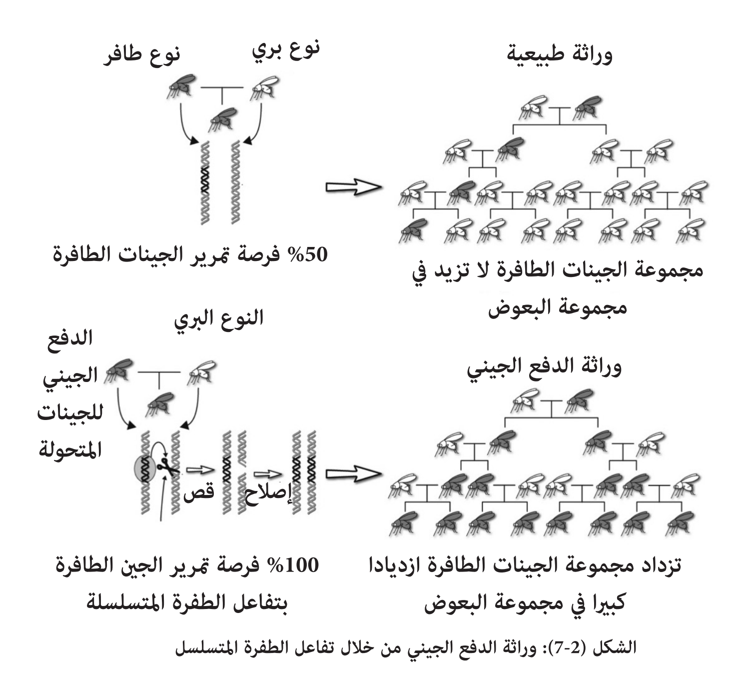
من السمات السلبية الأخرى للمضادات الحيوية أنها تؤثر سلبا في الكائنات المفيدة التي تعيش في أحشائنا وأجزاء أخرى من أجسامنا، نظرا إلى أنها تؤثر في جميع أنواع البكتيريا. لن تكون هذه مشكلة إذا كانت هذه البكتيريا مجرد طفيليات عديمة الفائدة، لكن هذا بعيد كل البعد عن الواقع. إذ يظهر عدد متزايد من الدراسات أن كثيرا من البكتيريا في أجسامنا لها دور مفيد. وقد وجدت دراسة أجراها آندريه مويا Andrés Moya من جامعة فالنسيا University of Valencia بشأن آثار العلاج بالمضادات الحيوية في المرضى من البشر «أن بكتيريا الأمعاء لديهم كانت أقل قدرة على إنتاج البروتينات، بالإضافة إلى أوجه القصور في العمليات الحيوية الأخرى، في أثناء وبعد العلاج»[82]. على وجه التحديد، اقترحت الدراسة أنه بعد العلاج، أظهرت البكتيريا قدرة أقل على امتصاص الحديد وهضم بعض الأطعمة وإنتاج الجزيئات الأساسية للمريض. تشير مثل هذه النتائج إلى أن الاستخدام المفرط للمضادات الحيوية يمكن أن يؤدي إلى مشكلات صحية، مثل تلك المرتبطة بالهضم

يوفر تحرير الجينوم طريقة لاستهداف البكتيريا الضارة من دون التأثير في البكتيريا المفيدة التي تساعدنا على الحفاظ على صحتنا. بفضل دقتها، يمكن استخدام هذه التقنية لاستهداف نوع بكتيري واحد مع ترك الأنواع الأخرى من دون أذى. التحدي هنا، كما هي الحال مع استهداف الخلايا البشرية، هو إدخال أدوات تحرير الجينوم في هدفها البكتيري. هنا، قد توفر الفيروسات حلا. وقد رأينا في الفصل الثاني أنه، مثلما يمكن للفيروسات أن تصيب خلايانا وتسبب المرض، كذلك البكتيريا لديها مشكلاتها مع الفيروسات، وتحديدا الفيروسات التي تُسمى العاثيات. الواقع أن عملية «كريسبر/كاس9» على وجه التحديد تطورت لمكافحة العدوى بمثل هذه الفيروسات. ومثلما استُخدمت الفيروسات القهقرية المُعطلة لإدخال مركبات الجينات في الخلايا البشرية، فهناك الآن إمكانية هندسة العاثيات لنقل أدوات تحرير الجينات إلى البكتيريا المستهدفة (انظر اللوحة 3). وقد أظهر تشيس بايزيل Chase Beisel وزملاؤه من جامعة ولاية كارولينا الشمالية North Carolina State University إمكانية استخدام هذا النهج لاستهداف البكتيريا المسببة للأمراض. اختبر الباحثون هذا النهج مع مجموعات مختلفة من البكتيريا الموجودة، وأظهروا أن في إمكانهم القضاء على السلالة المستهدفة فقط. يقول بايزيل: «لقد تمكنا من القضاء على السالمونيلا Salmonella في مزرعة مختبرية من دون التأثير سلبا في البكتيريا الجيدة»[83]. والفائدة الأخرى لهذا النهج وفقا لبايزل هي أنه «باستهداف سلاسل الحمض النووي المُعينة باستخدام نظام «كريسبر/كاس9»، تمكنا من تجاوز الآليات الكامنة وراء كثير من أنماط مقاومة المضادات الحيوية»[84].

هناك طريقة أخرى يمكن من خلالها استخدام تعديل الجينوم لمكافحة الأمراض المُعدِية، وهي تعتمد على حقيقة أن بعض العوامل المُعدِية تدخل الجسم من خلال كائن حي آخر. مثال على ذلك هو طفيلي الملاريا malaria parasite، وهو كائن حي دقيق ممرض يحمله البعوض. في مارس 2015 أظهرت دراسة أجريت على ذباب الفاكهة أجراها إيثان بير Ethan Bier وزملاؤه في جامعة كاليفورنيا، سان دييغو، كيف يمكن معالجة انتشار الملاريا ليس من خلال استهداف الكائنات الحية الدقيقة نفسها، بل باستهداف البعوض. وقد طور فريق بير شكلا من أشكال تحرير

الجينوم أطلقوا عليه «تفاعل الطفرة المتسلسل» mutation chain reaction، (أو اختصارا: التفاعل MCR)[85].

عدل الباحثون عملية «كريسبر/كاس9» لإحداث طفرة في نسخة واحدة من الكروموسوم تنتشر تلقائيا إلى النسخة الأخرى (الشكل 2-7). يقول فالنتينو جانتز Valentino Gantz، الباحث المشارك في الدراسة: «إن تفاعل الطفرة المتسلسل نشط جدا في جميع خلايا الجسم، وكانت إحدى النتائج هي أن هذه الطفرات تنتقل إلى النسل عبر السلالة الجرثومية بكفاءة 95 في المائة. إذا طبق هذا النهج – الذي يشكل جزءا من إستراتيجية عامة تُعرف بـ «الدفع الجيني» gene drive - على الأنواع الحاملة للأمراض في البرية، من الناحية النظرية يمكن لبعوضة واحدة مزودة بجين معطل للطفيليات أن تنشر مقاومة الملاريا عبر مجموعة تكاثرية بأكملها في موسم واحد. ويمكن استخدام هذا النهج على نطاق أوسع من هذا، وذلك من خلال استخدام تفاعل الطفرة المتسلسل لنشر خلل يقتل أنواع البعوض الحاملة للملاريا.



الشكل (2-7): وراثة الدفع الجيني من خلال تفاعل الطفرة المتسلسل

لتوضيح مدى سرعة تطور الأبحاث في هذا المجال، في نوفمبر 2015 طور أنتوني جيمس Anthony James - وزملاؤه من جامعة كاليفورنيا، إيرفاين - إستراتيجية دفع جيني مضاد للملاريا في البعوض نفسه[86]. جيمس وزملاؤه صمموا بعوض أنوفيليس ستيفنسي Anopheles stephensi - النوع المسؤول عن أكثر من 10 في المائة من حالات الملاريا في الهند – للتعبير عن ترميز جين لجسم مضاد antibody ضد طفيلي الملاريا، بلازموديوم فالسيباروم (المتصورة المنجلية) Plasmodium falciparum.

وأظهرت الاختبارات أن البعوض المُعدل نقل الجين إلى 99.5 في المائة من نسله. هذا، ويعتقد جيمس أنه «قد يكون لهذه التقنية دور رئيس في مكافحة الملاريا والقضاء عليها كجزء من أجندة القضاء على الملاريا»[87].

يمكن لنوع من الدفع الجيني يعرف بـ «دفع التصادم» crash drive أن يقلل من أعداد أنواع البعوض المسبب للملاريا على نحو كبير. في ديسمبر 2015 أبلغت أندريا كريسانتي Andrea Crisanti وتوني نولان Tony Nolan من جامعة إمبريال كوليدج لندن Imperial College London عن تطوير بعوض بدفع جيني يُعطل 3 جينات خصوبة في الإناث، كل منها يعمل في مرحلة مختلفة من مراحل تكوين البويضة[88]. ولما كانت أنثى البعوض لن تكون عقيمة إلا إذا ورثت نسخة من كلا الوالدين، فينبغي أن ينتشر الدفع الجيني بين المجموعة قبل أن يكون له تأثير ملحوظ. يقول كريسانتي: «منذ أكثر من مائة عام والمجال العلمي يحاول معالجة الملاريا. إذا نجحت هذه الطريقة، فإن هذه التكنولوجيا لديها القدرة على الحد على نحو كبير من انتشار الملاريا»[89].

لكن ليس الجميع سعيدين بوتيرة هذا النوع من البحث. ذكرت رسالة نُشرت في أغسطس 2015 في مجلة ساينس من قبل فرق في بريطانيا والولايات المتحدة الأمريكية وأستراليا واليابان، أنه في حين أن الدفع الجيني قد ينقذ الأرواح ويقدم فوائد أخرى، فإن الإطلاق العرضي للكائنات المعدلة «قد تكون له عواقب إيكولوجية غير مسبوقة»[90]. وهناك أيضا خوف من أن الجين الذي غُيِّر في البعوض لتقليل أعداده تقليلا كبيرا قد ينتقل بطريقة ما إلى نوع آخر من الحشرات. ماذا لو قفز، مثلا، إلى نحل العسل، الذي تتناقص أعداده في البرية بالفعل؟ إذا حدث هذا، فقد

يواجه المزارعون صعوبة في تلقيح محاصيلهم وقد يواجه العالم نقصا في الغذاء. لهذا السبب، دعا كيفين إيزفالت Kevin Esvelt من جامعة هارفارد، والذي يبحث أيضا في الدفع الجيني للقضاء على الملاريا، إلى نقاش أوسع يضم العلماء وواضعي السياسات والجمهور بشأن إيجابيات وسلبيات هذه الإستراتيجية. يقول: «لا توجد سابقة مجتمعية على الإطلاق لمثل هذه التكنولوجيا التي يسهل الوصول إليها على نطاق واسع وتكون غير مكلفة وقادرة على تغيير البيئة المشتركة»[91].

مسألة توصيل

هذه هي إمكانيات تحرير الجينوم من أجل المعالجة المباشرة لكل من الأساس الجيني للمرض وتلك التي تسببها العوامل المُعدِية المختلفة. لكن لاتزال هناك بعض العقبات الرئيسة. العقبة الأولى هي أن كفاءة ودقة التكنولوجيا لاتزال بحاجة إلى تحسين كبير قبل أن تُطبق على نحو روتيني على البشر الأحياء. لكن سرعة تطوير التكنولوجيا كبيرة إلى درجة أنه من المحتمل جدا أن تُحل مثل هذه المشكلات في نهاية المطاف. هناك عقبة أكثر جوهرية تتمثل في إيصال أدوات تعديل الجينوم إلى الداخل من خلايا الأنسجة أو الأعضاء المراد علاجها[92]. وقد شكّل هذا الأمر تحديا كبيرا بالنسبة إلى المحاولات السابقة في العلاج الجيني. المشكلة المركزية هي أن الخلايا محاطة بغشاء واقٍ يعمل كحاجز أمام الجزيئات الكبيرة مثل البروتينات أو الأحماض النووية كالحمض النووي والحمض الريبي. وهناك عقبة إضافية تتمثل في توصيل أدوات تعديل الجينوم إلى الأنسجة محل الاهتمام من دون أن تتدهور في خضم هذه العملية بفعل آليات الدفاع الطبيعية للجسم.

وبسبب خطر التدهور هذا، فإن الأمراض الجينية أو المُعدِية التي يُرجح معالجتها في البداية باستخدام تحرير الجينوم ستكون تلك التي تؤثر في الأنسجة التي يمكن الوصول إليها بسهولة أو حتى تلك التي يمكن إزالتها من الجسم ثم إعادتها إليه بمجرد تصحيح الخلل الجيني. تندرج الأمراض التي تصيب خلايا الدم عموما ضمن الفئة الأخيرة، سواء أكانت خلايا الدم الحمراء التي تحمل الأكسجين إلى جميع أنحاء الجسم أم تلك البيضاء التي تدعم جهازنا المناعي، نظرا إلى أن كلا النوعين من الخلايا ينشآن من الخلايا الجذعية في نخاع العظام. تمكن إزالة عينة

من نخاع العظم من المريض، وعلاج الخلايا الموجودة فيه، ثم إعادة العينة إلى الجسم، بحيث يمكن للخلايا المعالجة بهذه الطريقة إعادة توليد خلايا الدم[93]. وتشمل الاضطرابات المحتملة التي يمكن علاجها في هذه الفئة مختلف أشكال سرطانات الدم، بالإضافة إلى فقر الدم المنجلي والثلاسيميا thalassaemia - اللذين يؤثران في قدرة خلايا الدم الحمراء على حمل الأكسجين - والعوز المناعي المشترك الوخيم severe combined immune disorder. إن احتمال قرب التوصل إلى علاج حقيقي لمثل هذه الاضطرابات يجدد الأمل، ولكن أيضا يثير المخاوف بشأن الوقت الذي قد يستغرقه مثل هذا العلاج للتطوير قبل تطبيقه على الأشخاص الذين يعانون مثل هذه الاضطرابات. إذ يقول روبرت روزين Robert Rosen - من شيكاغو - الذي يعاني خللا نادرا في نخاع العظام: «إنه أشبه بسباق. هل سيتوصل البحث إلى علاج ونحن مازلنا على قيد الحياة؟»، وهل يمكن أن يؤدي العلاج إلى اللوكيميا أو غيرها من الحالات التي تهدد الحياة؟[94]. لمحاولة التعجيل بعلاج الأشخاص الذين يعانون هذه الاضطرابات، شارك روزين في تأسيس مؤسسة أبحاث الأورام النقوية التكاثرية myeloproliferative neoplasms Research Foundation (اختصارا: MPN)، والتي تمول الآن دراسات تحرير الجينوم. ونظرا إلى أن الأمر مسألة حياة أو موت بالنسبة إلى بعض المصابين بأمراض وخيمة، سيكون من المهم للعلماء أن يكونوا واقعيين بشأن الجدول الزمني المحتمل للتطبيقات الإكلينيكية لتحرير الجينوم. لأنه، كما أوضحت ألتا شارو Alta Charo عالمة الأخلاق الحيوية من كلية الحقوق بجامعة ويسكونسن University of Wisconsin فيما يتعلق بهذه المسألة: «مع دخول المال والإثارة إلى مجال ما، هناك خطر يتمثل في أن المرضى سيعتقدون خطأ أن العلاجات الإكلينيكية قد أصبحت متاحة، أو على الأقل ينبغي أن تكون كذلك»[95].

تتشابه التحديات التي تواجه تطبيق تحرير الجينوم في العلاج الجيني في بعض النواحي مع تلك التي تواجهها الأساليب التقليدية للتعديل الوراثي المذكورة في الفصل الثاني، ولكنها مختلفة تماما من نواحٍ أخرى. في حالة «كريسبر/كاس9»، المكونان الرئيسان هما إنزيم القطع «كاس9» والحمض النووي الريبي الذي يوجه الإنزيم إلى المنطقة الجينومية التي تحتاج إلى تعديل، بالإضافة إلى ترميز جزء من الحمض النووي لجزء بديل من الجينوم ليُعدَّل. ويمكن توصيل هذه المكونات

كما هي أو تُرمز في مركبات الحمض النووي. التحدي الآن هو العثور على طريق توصيل فعَّال، بحيث يُعدَّل الجين المُستهدَف ولكنه لا يعطل وظيفة الجينوم الطبيعية. لتحقيق هذه الأهداف هناك طريقتان محتملتان، الأولى هي استخدام فيروس لإيصال مركب الحمض النووي إلى الخلية المستهدفة[96]. وبدلا من الحاجة إلى دمج مركب الحمض النووي في جينوم الخلية المضيفة، فإننا باستخدام تحرير الجينوم لا نحتاج إلا إلى توصيل الأدوات إلى نواة الخلية، ولذلك فإننا لسنا بالضرورة بحاجة إلى فيروس يندمج بالجينوم، بل مجرد فيروس يدخل إلى النواة. هذا يمكن أن يساعد في تقليل مخاطر تعطيل جينوم الخلية المضيفة. أما الطريقة الثانية فإنها تسعى إلى إضافة شيء ما إلى إنزيم «كاس9»، والحمض الريبي الدليل، وجزء الحمض النووي البديل الذي يسمح لها بعبور غشاء الخلية[97]. نظرا إلى إمكانية استخدام تحرير الجينات في العلاج الجيني، فمن المحتمل الآن أن تُنسَّق الجهود لمحاولة حل مشكلة التوصيل.

تهدف جميع أساليب تحرير الجينوم المذكورة حتى الآن في هذا الفصل إلى مكافحة الأمراض المُعدِية أو الجينية لدى الأطفال والبالغين. سيكون الاستخدام الأكثر إثارة للجدل للتكنولوجيا هو استهداف الأمراض الوراثية في أثناء الحمل. كما رأينا في الفصل الرابع، يختلف تحرير الجينوم عن مناهج الهندسة الوراثية الدقيقة السابقة من حيث إنه يمكن تطبيقه على البويضة المخصبة، بما في ذلك بويضة نوعنا البشري. تمكن معالجة الأجنة البشرية ذات الطفرة الجينية المحددة المرتبطة بالأمراض، مثل تلك التي تسبب التليف الكيسي أو مرض هنتنغتون، بهذه الطريقة. وبالفعل، كما رأينا في الفصل الرابع، كان هناك كثير من الجدل الدائر بعد الأخبار التي تفيد بأن جانجو هوانغ Junjiu Huan وفريقه من جامعة سان يات سن Sun Yat-Sen في غوانغتشو، الصين، استخدموا تحرير الجينوم لتصحيح الخلل الجيني الذي يسبب ثلاسيميا بيتا، وهو اضطراب دم قاتل في الأجنة البشرية (غير قابلة للحياة). تباينت الآراء بشأن هذا الأمر بين العلماء، كما هو مذكور في الفصل الرابع، حيث دعا البعض إلى فرض حظر تام، في حين يعتقد البعض الآخر أنه طالما أن مثل هذه الدراسات تُجرى لأغراض بحثية بحتة، فيجب السماح لها بالمضي قدما.

تابو السلالة الجرثومية

إن الاستخدام المحتمل لنهج مثل «كريسبر/كاس9» لتعديل جينوم البويضة المخصبة للإنسان أو الجنين المبكر أكثر إثارة للجدل بكثير من العلاج الجيني في الإنسان البالغ، أو حتى الطفل، لأنه يمثل تغييرا في «السلالة الجرثومية» germline. هذا هو المصطلح الذي يطلق على البويضة وخلايا الحيوانات المنوية في كائن متعدد الخلايا يتكاثر جنسيا مثلنا والذي يؤدي إلى ظهور الجيل التالي[98]. في المقابل، تُعرف جميع الخلايا الأخرى في أجسامنا بالخلايا «الجسدية» somatic. يعود هذا التمييز إلى أوغست وايزمان August Weismann، الذي كان أول من طور هذا المفهوم، الذي يتعارض مع رؤية داروين الذي كان قد أشار إلى أن مئات «البرُيعِمَات» gemmules تنبعث من خلايا الجسم، لتتجمع في الأعضاء التناسلية قبل الإخصاب. في المقابل، جادل وايزمان بأن الخلايا التي تشكل البويضات والحيوانات المنوية تنفصل في مرحلة مبكرة من نمو الجنين[99]. وبينما تخضع الخلايا الجسدية للشيخوخة والتغيرات الأخرى بسبب التأثيرات البيئية، رأى وايزمان أن الخلايا الجرثومية خالدة ولا تتأثر بمثل هذه التأثيرات. وقد اختبر هذه الفكرة بطريقة وحشية إلى حد ما بقطع ذيول 68 فأرا وإظهار أنه لا أحد من ذريتها اللاحقة كان يفتقر إلى ذيل.

تحدت الدراسات الحديثة عقيدة وايزمان من خلال إظهار أن تجارب حياة الكائن الحي لها تأثير مباشر في جينومات نسله أكثر مما كان يُعتقد سابقا. وتأثيرات هذه الوراثة «التخلقية» على الجينوم تشتمل على إحداث تغييرات كيميائية في الحمض النووي والبروتينات التنظيمية المرتبطة به[100]. في البشر، تعني هذه التأثيرات أن النظام الغذائي، والتعرض للإجهاد، وربما تجارب الحياة الأكثر إيجابية لجيل واحد قد يكون لها تأثير عميق في الأجيال اللاحقة. على الرغم من ذلك، فإن فكرة أن جينوم السلالة الجرثومية خاص ولا ينبغي العبث به تظل فكرة قوية، لأسباب ليس أقلها أنه من المستحيل أن يعطي الجيل القادم موافقته على مثل هذا الإجراء. لذلك، في حين يُنظر إلى العلاج الجيني الجسدي عموما على أنه مقبول إذا نُفِّذ بأمان وفعالية لعلاج مرض وراثي، فإن العلاج الجيني للسلالة الجرثومية هو أكثر إثارة للجدل، لأنه حتى لو كان آمنا وفعالا، فلن تقتصر آثاره على فرد واحد. ولكن من المحتمل أن يؤثر في الأجيال القادمة.

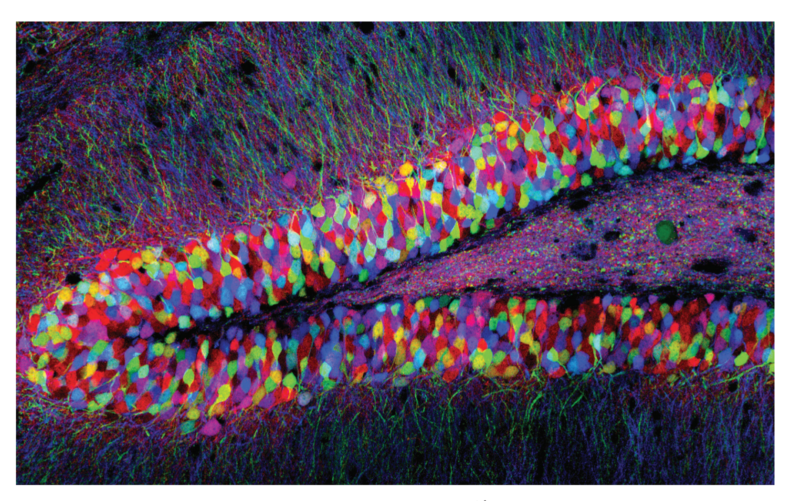
الواقع، أن هناك طريقة أخرى لتعديل جينوم الجيل القادم إلى جانب الهندسة الوراثية للبويضة المخصبة أو الجنين، وهي استهداف الحيوانات المنوية أو البويضة، أو بدلا من ذلك الخلايا الجذعية التي تؤدي إلى نشوء هذه الخلايا في الخصيتين أو المبيض. ولإظهار أنه من الممكن استخدام تحرير الجينوم لاستهداف الخصيتين، استنبت كينت هامرا Kent Hamra وزملاؤه من جامعة تكساس ساوثويسترن University of Texas Southwestern الخلايا الجذعية الخصوية عند الجرذان في مزرعة مختبرية، ثم استخدموا «كريسبر/كاس9» لتعطيل بعض الجينات المختارة فيها[101]. ومن ثم أُعيد إدخال الخلايا الجذعية المُعدلة وراثيا في خصيات الجرذان بعد تدمير خلاياها الجذعية بالعلاج الكيماوي. بعد السماح للخلايا الجذعية المزروعة بإنتاج الحيوانات المنوية في الخصيتين المضيفتين، جرت بعد ذلك مزاوجة الفئران مع الإناث. ما وجده هامرا وزملاؤه هو أن النسل الناتج قد عُدِّل وراثيا في خطوة واحدة.

من المرجح أن تكون مثل هذه النتائج ذات أهمية مستقبلية لعلوم الطب الحيوي لعدد من الأسباب، أحدها أنه على الرغم من أن فريق هامرا اتبع طريقا معقدا جدا لتعديل الخلايا الجذعية للخصية - والتي تضمنت فصل وإكثار مثل هذه الخلايا في مزرعة مختبرية ثم زرعها في خصية مضيفة – فإن النتائج التي توصلوا إليها تشير إلى إمكانية إجراء تحرير جينوم الخلايا الجذعية في الخصيتين السليمتين. إذا كان الأمر كذلك، فقد يؤدي ذلك إلى تبسيط كبير ليس فقط لإنتاج الإصدارات المعدلة وراثيا من القوارض ولكن أيضا من أنواع الثدييات الأخرى؛ إذ يمكن ببساطة مزاوجة مثل هذه الحيوانات المُعالجة بإناث لإنتاج نسلٍ مُعدل وراثيا.

يمكن استخدام مثل هذا النهج في البشر لعلاج أنواع معينة من العقم عند الذكور، لا سيما تلك التي يمنع فيها خلل جيني خلايا الخصية الجذعية من إنتاج الحيوانات المنوية[102]. حاليا هذا النوع من العقم غير قابل للعلاج، على الرغم من أنه يمكن استخدام التلقيح الاصطناعي لعلاج المرضى الذين تكون حيواناتهم المنوية غير متحركة أو غير قادرة على الارتباط أو الاندماج مع البويضة، فإنه لا يمكن استخدامه إذا كانت الخصيتان لا تنتجان أي حيوانات منوية على الإطلاق. بالطبع، أي استخدام لتقنية تحرير الجينوم بهذه الطريقة سيكون مثيرا للجدل، لأنه وإن

كان علاجا للعقم، فإنه سيؤدي أيضا إلى تعديل الجينوم ليس فقط في ذلك الفرد ولكن في الأجيال القادمة. على رغم ذلك، يمكن المحاججة بأنه إذا كان من الممكن تطبيق مثل هذه التقنية على نحو فعال وآمن، فينبغي اعتبارها وسيلة للسماح بحدوث الحمل لدى الأزواج المصابين بالعقم.

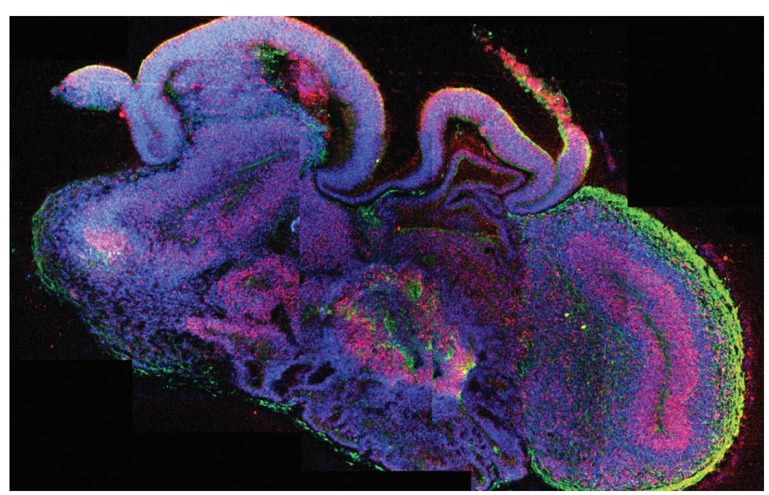
ثمة سبب آخر يجعل القدرة على التعديل الدقيق لجينوم الخلية الجذعية في الخصية ذات آثار مهمة على نطاق أوسع في الطب، وهو أن الدراسات الحديثة أظهرت أن هذه الخلايا الجذعية لديها قدرة مذهلة على توليد - في ظروف اصطناعية معينة - جميع أنواع خلايا الجسم المختلفة[103]. لكن السبب في هذه القدرة، وما الذي تقدمه الخلايا الجذعية متعددة القدرات العامة المحتملة لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض البشرية، هو قضايا سنستكشفها بمزيد من التفصيل في الفصل الثامن.



قوس الدماغ متعدد الألوان يُميِّز بين العصبونات (الخلايا العصبية) باستخدام الألوان

حقن بويضة بشرية مُخصَّبة

عاثية (بكتيريوفاج) تُصيب خلية بكتيرية بالعدوى



عُضَيْوة دماغ بشري تحتوي على العديد من البنى

8

تجديد الحياة

«الخلايا الجذعية هي انعكاس لحقيقة أننا جميعا نبدأ الحياة كخلية واحدة – وهي البويضة المخصبة. وبنمو الجنين ستتطور هذه الخلية المفردة في النهاية إلى إنسان يتكون من نحو 4 تريليونات خلية»

تخيل أن تكون قادرا على استبدال الأنسجة أو الأعضاء البشرية متى ما أصابها خلل أو مرض أو تلف أو مجرد تقدم في السن. إذا كان هذا ممكنا، فقد يصبح المرض نادرا ويطول العمر الطبيعي للإنسان سنوات مديدة، وربما إلى الأبد. ومن المدهش أن لهذا الحلم جذورا قديمة في المجتمع البشري، كما يتضح من الأسطورة اليونانية القديمة عن التيتان Titan بروميثيوس Prometheus، الذي أثار غضب زيوس Zeus بسرقة النار من جبل أوليمبوس Olympus، فعوقب ورُبِط بالسلاسل إلى صخرة، وعُذب من قبل نسر كان يزوره كل ليلة ليلتهم كبده[1]. ولما كان بروميثيوس مخلدا، فإن كبده كان يجدد نفسه كل يوم، فيقاسي التعذيب نفسه إلى أبد الآبدين. كان اختيار العضو الجسدي في هذه

القصة المروعة مدروسا جيدا، نظرا إلى أننا نعلم الآن أن الكبد هو العضو البشري الوحيد الذي يمكنه تجديد نفسه تلقائيا بعد الإصابة. ويوحي الاسم اليوناني القديم للكبد - Hepar المشتق من Hepaomai، بمعنى الإصلاح الذاتي - بأنهم ربما كانوا على علم بهذه الخاصية[2].

الكبد عضو يمكنه تجديد نفسه، وكذلك بعض الأنسجة الجسدية الأخرى. والجلد هو أحد الأنسجة البشرية التي عُرف منذ فترة طويلة بقدرته على التجدد. وزراعة الجلد في الطب لها تاريخ قديم، حيث كان الجراح الهندي سوشروثا Sushrutha، الذي عاش على ضفاف نهر الغانج في العام 600 قبل الميلاد تقريبا، أول ممارس سجَّل التاريخ ممارسته لذلك. كما كان خبيرا في عمليات تجميل الأنف، وهي عملية كانت مطلوبة في ذلك الوقت بسبب الممارسة الرسمية المتمثلة في تشويه الأنف كعقاب على جرائم مثل السرقة والزنا[3]. كانت طريقة سوشروثا تشتمل على قطع شرائط من الجلد من الجبهة واستخدام هذه الشرائط - التي لاتزال متصلة بموقعها الأصلي - لإعادة تشكيل الأنف المعطوب. وبعد أن يرسخ الطُّعم graft تماما في مكانه الجديد، كان يُفصل عن الجبهة[4].

النسيج البشري الآخر الأكثر ملاءمة للزرع هو نخاع العظم. يُنتِج هذا النسيج خلايا الدم – أي الخلايا الحمراء التي تحمل الأكسجين إلى جميع أنحاء الجسم وتزيل نفايات ثاني أكسيد الكربون، والخلايا البيضاء التي تشكل جهازنا المناعي. وكان إي. دونال توماس E. Donnall Thomas - من مركز فريد هتشنسون لأبحاث السرطان Fred Hutchinson Cancer Research Center في سياتل - أول من أدرك إمكانية زرع نخاع العظام لعلاج اللوكيميا وسرطانات الدم الأخرى[5]. في ستينيات القرن العشرين بدأ توماس وفريقه في تطوير طرق لاستخدام الإشعاع والعلاج الكيميائي لتدمير نخاع العظم المصاب بالسرطان ثم استبداله بنخاع جديد من متبرع سليم. بفضل هذه التقنية، فإن بعض أنواع اللوكيميا التي كانت ذات يوم حُكما بالإعدام صارت لديها الآن معدلات شفاء تصل إلى 90 في المائة. كما استُخدِم زرع نخاع العظام لعلاج اضطرابات الدم غير الخبيثة بنجاح، مثل فقر الدم المنجلي، وذلك عندما يمكن العثور على متبرع مناسب[6]. وتقديرا لإنجازاته، مُنِح توماس جائزة نوبل للعام 1990.

نحن ندرك الآن أن قدرة الجلد على النمو عند ترقيعه كطُعم في جزء آخر من الجسم، أو إمكانية زرع نخاع العظم لتجديد نظام الدم بالكامل، يعود الفضل فيها إلى خلية من نوع خاص – إنها الخلية الجذعية[7]. هذه الخلايا تختلف عن الخلايا الطبيعية من حيث إمكانية انقسامها إلى ما لانهاية وقدرتها على إنشاء أنواع من الخلايا الأكثر تخصصا. الخلايا الجذعية هي انعكاس لحقيقة أننا جميعا نبدأ الحياة كخلية واحدة – وهي البويضة المخصبة. وبنمو الجنين، ستتطور هذه الخلية المفردة في النهاية إلى إنسان يتكون من نحو 4 تريليونات خلية. يمكن تمييز هذه الخلايا بخصائصها المحددة، حيث يوجد أكثر من 200 نوع من الخلايا لدى الإنسان[8]. وتتميز أنواع الخلايا بعضها عن بعض من حيث الشكل والحجم والخصائص الوظيفية، ولكن هذا يعكس في النهاية حقيقة أنه في حين أن جميعها لها الجينوم نفسه، فإن مدى تشغيل الجينات المختلفة أو إيقاف تشغيلها في كل نوع من هذه الخلايا يتفاوت.

خلية موهوبة جدا

في المراحل المبكرة جدا من الجنين يمكن أن تؤدي جميع الخلايا إلى ظهور أي خلية في الجسم - وهو ما يُسمى بـ «تعدد القدرات»[9] - نحن نعرف هذا لأنه، كما رأينا في الفصل الثاني، إذا عزلنا هذه الخلايا من جنين فأر في مرحلة مبكرة، فسنحصل على الخلايا الجذعية الجنينية التي، عند حقنها في جنين فأر آخر، يمكن أن تؤدي إلى ظهور أي نوع من الخلايا في الجسم، بما في ذلك البويضات والحيوانات المنوية. بعد اكتشاف مارتن إيفانز مثل هذه الخلايا الجذعية الجنينية، والذي سمح بإنتاج فئران بتعطيل الجين أو إضافته، تضافرت الجهود لتحديد الخلايا الجذعية الجنينية في أنواع الثدييات الأخرى. كما رأينا، لم ينجح هذا الجهد إلا أخيرا في نوع آخر من القوارض: الجرذان. ولكن، كما أشرنا أيضا، عُزِلت الخلايا الجذعية الجنينية من نوع حي آخر، إلى جانب هذين النوعين من القوارض، ألا وهو نوعنا.

حقق جيمس تومسون James Thomson وزملاؤه في جامعة ويسكونسن هذا الإنجاز أول مرة في العام 1998، باستخدام أجنة «احتياطية» في مراحل مبكرة من النمو تبرع بها مرضى التلقيح الاصطناعي[10]. ولَّد فريق تومسون خمس سلالات

خالدة من الخلايا الجذعية الجنينية من هذه الأجنة؛ وأدت الأبحاث اللاحقة التي أجراها باحثون آخرون إلى عزل مئات السلالات الأخرى. ولأسباب أخلاقية واضحة، من المستحيل إجراء الاختبار الأقصى لتعدد قدرات الخلايا الجذعية الجنينية البشرية - أي حقنها في جنين بشري في مرحلة مبكرة، وزرعه في رحم امرأة، والنظر فيما إذا كانت الخلايا الجذعية الجنينية ستؤدي إلى نشوء جميع أنواع الخلايا البشرية المختلفة وإنتاج كائن بشري خيمر. ولكن، تمتلك الخلايا الجذعية الجنينية البشرية جميع الخصائص المتوقعة لهذه الخلايا. على سبيل المثال، هي تؤدي إلى تشكُّل الأورام المسخية المذكورة في الفصل الثاني إذا حُقنت في فأر، وهي أيضا خاصية رئيسة لخلايا الفئران الجذعية الجنينية. والأهم من ذلك، بالنسبة إلى الأغراض العلاجية، أن الخلايا الجذعية الجنينية البشرية يمكن أن تؤدي إلى ظهور أنواع مختلفة من الخلايا البشرية المتخصصة في المزرعة المخبرية، إذا تعرضت لعوامل كيميائية تُحفز هذا التغيير. والسبب هو أن هذه العملية تحاكي الأحداث التي تحدث في الجنين.

في أثناء النمو الطبيعي للجنين تؤدي الخلايا الجذعية إلى ظهور مزيد من أنواع الخلايا المتخصصة من خلال عملية تُسمى التمايز differentiation[11]، هذه العملية، التي تنتج جميع أنواع الخلايا البشرية المختلفة والأنسجة والأعضاء التي تحتوي عليها، تُحفزها عوامل النمو growth factors، والهرمونات، ومراسيل كيميائية chemical messengers أخرى ترتبط بالمُستقبِلات الموجودة على سطح الخلية الجذعية. عند تنشيط هذه المُستقبِلات، فإنها ترسل إشارات إلى نواة الخلية. هذه الإشارات تُنشط العوامل التنظيمية التي تعمل على تشغيل بعض الجينات، أو إيقاف تشغيل بعضها الآخر، وفق نمط معين. نتيجة لذلك، تُنتَج بروتينات خاصة بنوع الخلية المعين. هذا هو السبب في أن خلية ما تصبح خلية قلب نابضة، بينما تصبح خلية أخرى عصبونا (خلية عصبية) ينقل النبضات الكهربائية في الدماغ.

يحدث التمايز في الجنين عبر خطوات شديدة الانتظام، إذ تتشكل في البداية طبقات الأنسجة الأساسية، ثم الأعضاء الرئيسة، وأخيرا أنواع الخلايا المتخصصة في تلك الأعضاء[12]. وعلى مدى العقود القليلة الماضية، ركز علماء البيولوجيا النَّمَائِية developmental biology على تحديد الجينات المشاركة في تنظيم سيمفونية

التعبير الجيني هذه. وقد أدى هذا المسعى إلى تحديد الجينات التي تنظم مخطط الجسم الأساسي - والتي تبقى كما هي من دون تغيير كبير بدءا من ذباب الفاكهة وصولا إلى البشر - وكذلك تلك التي تحدد تطور أنسجة وأعضاء معينة[13][14].

من أجل تكوين أنواع خلايا بشرية وأنسجة وأعضاء من الخلايا الجذعية الجنينية لأغراض علاجية - مثلا لتوفير بنكرياس جديد لمرضى السكري من النوع الأول أو استبدال العصبونات المعيبة في مرض باركنسون - فإن أحد التحديات الرئيسة هو محاكاة الإشارات التي تولِّد هذه الأنواع من الخلايا في الجنين. لذلك، فإن المعلومات الناشئة عن دراسات البنكرياس أو نمو الدماغ في الجنين الحي مهمة جدا. ولكن ليس من السهل إعادة إنتاج عملية تحدث عادة في بيئة عالية التنظيم في الجنين وتكرارها في طبق اختبار بلاستيكي[15].

كان أحد النجاحات التي تحققت يتمثل في توليد خلايا بيتا البنكرياسية المُنتجة للإنسولين من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية[16]. يعاني ما يقرب من 400 مليون شخص في جميع أنحاء العالم داءَ السكري. في داء السكري من النوع الأول، والذي يمثل ما بين 5 إلى 10 في المائة من هذه الحالات، تُدمَّر خلايا بيتا عادة بسبب اضطراب من اضطرابات المناعة الذاتية[17]. يمكن لمرضى السكري من النوع الأول أن يعيشوا حياة طبيعية نسبيا بفضل توافر الإنسولين البشري الاصطناعي، ويُنتَج بفضل إجراء هندسة وراثية على نوع من البكتيريا لجعلها تُعبر عن جين الإنسولين البشري، وذلك كما رأينا في الفصل الثاني. ولكن يجب عليهم أيضا حقن الإنسولين بانتظام، ومراقبة الغلوكوز في الدم باستمرار بوخز إصبع للحصول على عينة، وتوخي الحذر الشديد في نوع الأكل الذي يتناولونه وتوقيته[18]. هذا الروتين يُعتبر قاسيا على نحو خاص على الأطفال. إذا لم تتم إدارة المرض على نحو صحيح، فقد يؤدي ارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم إلى تلف الأعصاب والكلى والعمى وقصر العمر.

انطلق دوغ ميلتون Doug Melton من جامعة هارفارد - الذي كشف في السابق بعض الآليات الجزيئية الرئيسة الكامنة وراء تطور أجنة الضفادع - في محاولة لتوليد خلايا بيتا بنكرياسية بشرية عندما شُخِّص طفلاه بداء السكري من النوع الأول. يقول «أردنا استبدال حقن الإنسولين بحل مستقى من الطبيعة»[19]. في أكتوبر 2014 ذكر ميلتون أن فريقه ابتكر طريقة لاشتقاق أعداد هائلة من خلايا بيتا البنكرياسية من

الخلايا الجذعية الجنينية البشرية. ويقول «ما فعلناه لحل هذه المشكلة هو دراسة جميع الجينات التي تُشغَّل وتُطفأ في أثناء النمو الطبيعي لخلية بيتا. بمجرد أن نعرف الجينات التي تشتغل وتنطفئ، كان علينا بعد ذلك إيجاد طريقة للتلاعب بنشاطها»[20]. واختبر فريق ميلتون مئات الظروف الممكنة للمزارع المخبرية قبل التوصل إلى إجراء يتكون من ست خطوات ويستغرق أربعين يوما لإنتاج الخلايا بيتا. ينتج عن هذا الإجراء مئات الملايين من خلايا بيتا – وهي الكميات المطلوبة للزراعة لدى مريض السكري من النوع الأول. لإثبات أن خلايا بيتا تعمل، أظهر فريق ميلتون أنها تستطيع إنتاج الإنسولين عندما تُعالَج بالغلوكوز – وهو المُحفز stimulus الطبيعي الذي يحفز إفراز هذا الهرمون من البنكرياس - في مزرعة الخلايا.

وأشادت إيلين فوكس Elaine Fuchs، من جامعة روكفلر، بهذا الاكتشاف قائلة «لعقود من الزمن، حاول الباحثون إنتاج خلايا بيتا بشرية يمكن زراعتها والمحافظة عليها على المدى الطويل في ظل ظروف تنتج الإنسولين. لقد تغلب فريق ميلتون الآن على هذه العقبة وفتحوا الباب أمام اكتشاف الأدوية والعلاج عن طريق الزرع transplantation therapy في داء السكري»[21]. ولكن لاتزال هناك بعض العقبات في طريق استخدام هذه الخلايا علاجيا. يتمثل أحد المخاوف في أنه نظرا إلى أن داء السكري من النوع الأول ناتج على نحو عام عن اضطراب المناعة الذاتية، فإن خلايا بيتا المزروعة ستحتاج إلى الحماية من هجوم بواسطة آليات الدفاع الخاصة بالجسم. قد يكون أحد الاحتمالات هو إعطاء المريض الأدوية التي تثبط الجهاز المناعي، ولكن بما أن هذه الأدوية تأتي بمخاطرها الخاصة، فإن ميلتون يفضل الإستراتيجيات الأخرى، مثلا تغليف الخلايا المزروعة بجهاز يشبه الشبكة لحمايتها من هجوم خلايا الجهاز المناعي. ويعكف ميلتون على دراسة هذه الإستراتيجية مع المهندس الحيوي دانييل أندرسون Daniel Anderson من معهد ماساتشوستس للتكنولوجيا[22].

صمم أندرسون كبسولة تُزرع في مريض السكري، تتكون من طبقات من الهيدروجيل (الهلام المائي) hydrogels، بعضها يحتوي على خلايا بيتا وبعضها الآخر على عقاقير مضادة للالتهابات لتثبيط نمو الأنسجة الليفية الشبيهة بالندوب، والتي يمكن أن تحرم الخلايا من الأكسجين وتعطل قدرتها على استشعار الغلوكوز وإطلاق الإنسولين[23]. يجري حاليا اختبار هذه الأجهزة في نماذج الفئران.

يقول أندرسون «لقد حققنا بعض النجاحات التي نحن متحمسون جدا لها. خلاصة القول هي أن لدينا سببا لاعتقاد أنه من الممكن استخدام خلايا دوغ في أجهزتنا وعلاج داء السكري في الحيوانات»[24]. الإستراتيجية البديلة ستكون التعديل الوراثي لسطح البروتين على الخلايا بيتا بحيث لا يعود الجهاز المناعي يتعرف عليها. وهنا يمكن أن يكون تحرير الجينوم مهما، من خلال إتاحة إمكانية التغيير الدقيق لخصائص الخلايا الجذعية الجنينية أو الخلايا المتمايزة المشتقة منها.

على الرغم من الإثارة الكبيرة بشأن الخصائص متعددة القدرات للخلايا الجذعية الجنينية البشرية وإمكاناتها العلاجية، فإن تطوير واستخدام هذه الخلايا له مشكلاته الخاصة. كبداية، هناك مخاوف أخلاقية بشأن اشتقاق هذه الخلايا من الأجنة البشرية. بالنسبة إلى الأشخاص الذين يعتقدون أن الجنين البشري في مراحله المبكرة يتمتع بالحقوق نفسها التي يتمتع بها الطفل البشري أو البالغ، فإن استخدام هذه الخلايا هو بمنزلة القتل. كان لوجهة النظر هذه تأثير كبير في التمويل العام لأبحاث الخلايا الجذعية الجنينية في الولايات المتحدة الأمريكية في عهد الرئيس جورج بوش[25]. خلال هذه الفترة، سُحِب كل التمويل الفدرالي لمثل هذه الأبحاث، وفقط الأموال والمبادرات الخاصة مثل معهد كاليفورنيا للطب التجديدي California Institute for Regenerative Medicine هي التي سمحت للأبحاث المتقدمة في مجال الخلايا الجذعية الجنينية بالمضي قدما. في ألمانيا قُيِّد استخدام الأجنة في الأبحاث بموجب قانون حماية الأجنة للعام 1991، الذي يعتبر استخلاص سلالات الخلايا الجذعية الجنينية جريمة جنائية[26].

ليست المخاوف الأخلاقية هي العقبة الوحيدة التي يواجهها العلماء الذين يسعون إلى تطوير الخلايا الجذعية الجنينية للأغراض العلاجية. في الفصل الخامس ذكرت كيف أن زرع الأنسجة أو الأعضاء من إنسان إلى آخر يؤدي عادة إلى رفض الأنسجة أو الأعضاء المزروعة بسبب الاختلافات في بروتينات معقد التوافق النسيجي الرئيس بين الشخصين. يكتشف الجهاز المناعي عدم التطابق، فيهاجم النسيج المزروع أو العضو باعتباره أجنبيا. لهذا السبب يجب أن يتطابق الأشخاص الذين يحتاجون إلى كبد أو قلب أو كلية جديدة بدقة مع متبرع يحمل سمات مماثلة على صعيد بروتينات معقد التوافق النسيجي الرئيس. وعدم التطابق بين

هذه البروتينات يشكل أيضا مشكلة لأولئك الذين يسعون إلى استخدام الخلايا المشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية لأغراض علاجية[27]. نظرا إلى أنها مشتقة في الأصل من أجنة بشرية ذات تركيبة جينية معينة، فإن الخلايا الجذعية الجنينية لها أيضا سمات معينة من بروتينات معقد التوافق النسيجي الرئيس، لذا فإن التطابق الدقيق هو أيضا ضروري.

جدل الاستنساخ

جاء أحد الحلول لهذه المشكلة من اكتشاف إمكانية استنساخ الثدييات. في العام 1996 أدت ولادة النعجة دوللي Dolly، وهي أول حيوان ثديي مستنسخ من خلية بالغة متمايزة differentiated adult cell، إلى تحطيم العقيدة القائلة إنه بمجرد أن تصبح الخلية متمايزة، لا يعود لديها القدرة على إنتاج أنواع أخرى من الخلايا. أخذ كيث كامبل Keith Campbell وإيان ويلموتIan Wilmut وزملاؤهما في معهد روزلين خلية ضرع من خروف، وأزالوا نواتها، وزرعوا النواة في بويضة خروف أُزيلت نواتها. لقد أظهروا أنه عندما يتعرض جينوم الخلية المتمايز لبيئة سيتوبلازم البويضة، يمكن «إعادة برمجته» ليتطور إلى كائن حي جديد تماما[28]. الواقع أن النعجة دوللي لم تكن أول دليل على الاستنساخ. في ستينيات القرن العشرين أنتج جون غوردون John Gurdon من جامعة أكسفورد ضفادع مستنسخة من نوى خلايا ضفادع متمايزة بهذه الطريقة بالضبط[29]. ولكن، أدى الفشل في إعادة إنتاج هذا الاكتشاف في الفئران إلى فكرة أن هذا كان ممكنا في البرمائيات فقط. لذلك جاءت ولادة دوللي بمنزلة اكتشاف ملهم وعملت أيضا كمحفز رئيس لاستكشاف ظاهرة الاستنساخ وتعدد القدرات بمزيد من التفصيل.

أثارت ولادة دوللي، والنجاح اللاحق في استنساخ أنواع أخرى من الثدييات بما في ذلك الفئران، التساؤل عما إذا كان من الممكن استنساخ كائن بشري. نظرا إلى أن الاستنساخ هو إجراء غير فعال، إذ تفشل العديد من الأجنة المستنسخة في النمو إلى المراحل التالية، أو تعاني عيوبا مختلفة، فإنه لأسباب تتعلق بالسلامة وحدها سيكون من غير المستحسن جدا محاولة استنساخ شخص ما، فضلا على العديد من القضايا الأخلاقية الأخرى. ولكن يمكن أن يكون جنين بشري مستنسخ مصدرا قيما للخلايا

الجذعية الجنينية، ومن ثم للأنسجة المستخدمة للأغراض العلاجية[30]. فإذا احتاج أحدهم نسيجا أو عضوا بديلا فقد يقدم خلية متمايزة، مثلا خلية جلدية، فتُنزع نواتها وتُزرع في بويضة بشرية لإنشاء جنين مستنسخ. يمكن بعد ذلك استخدام هذا الجنين لإنشاء الخلايا الجذعية الجنينية، ومن ثم إنشاء الأنسجة أو الأعضاء للزرع. ونظرا إلى أن هذه الخلايا أو الأنسجة أو الأعضاء ستكون متطابقة وراثيا مع الشخص الذي يحتاج إلى عملية الزرع، فلن يرفضها جسمه. كما يمكن أن تكون الخلايا الجذعية الجنينية المستنسخة مهمة أيضا لفحص الأساس الجزيئي للأمراض، حيث يمكن استخدامها لتكوين نسيج أو عضو معيب في فرد معين، لاستكشاف كيف سبَّب الاختلاف الجيني حدوث الخلل. مثلا، يمكن دفع الخلايا الجذعية الجنينية المستنسخة من شخص مصاب بالضمور العضلي للتمايز إلى خلايا عضلية، لاستكشاف كيف يسبب فقدان الديستروفين، الجين المعيب في هذا الاضطراب، تدهور النسيج العضلي وفقدان قوته[31].

لذلك هناك أسباب مهمة لإنشاء خلايا جذعية جنينية بشرية مستنسخة. ولكن، بالإضافة إلى المخاوف الأخلاقية، كان المسار التكنولوجي للحصول على مثل هذه الخلايا بعيدا عن الوضوح. في العام 2004 نشر وو سوك هوانغ Woo-Suk Hwang وزملاؤه من جامعة سيول الوطنية دراسة في مجلة «نيتشر» تقدم دليلا على أنهم استنسخوا جنينا بشريا وعزلوا الخلايا الجذعية الجنينية منه[32]. وتلت ذلك دراسة نُشرت في مجلة «ساينس» وسَّعت من مدى هذه النتائج من خلال الكشف عن توليد 11 سلالة من الخلايا الجذعية الجنينية المأخوذة من المرضى. ونتيجة لهذا الاكتشاف أصبح هوانغ من المشاهير. عرضت عليه الخطوط الجوية الكورية مقاعد مجانية من الدرجة الأولى، ومنحته الحكومة لقب «العالِم الأعلى» supreme Scientist. حتى أن البلاد أصدرت طابعا بريديا على شرفه؛ كان عبارة عن صورة ظلية لرجل يقف على كرسي متحرك - كرمز للفوائد العملية المحتملة لأبحاث الخلايا الجذعية. يقول هوانغ نفسه «أود أن يتذكرني التاريخ بوصفي عالما محضا، وأرغب في أن تطبق هذه التكنولوجيا على البشرية جمعاء»[33]. خارج كوريا، كان هناك كثير من الإشادة أيضا، حيث يقول غيرالد شاتن Gerald Schatten، عالم الأحياء الإنجابية من جامعة بيتسبرغ University of Pittsburgh، إن النتائج التي

توصل إليها هوانغ كانت «دليلا على أنه ليس من الضروري أن تكون عالما في معهد هوارد هيوز، أو في بلد من دول العالم الأول، لتحقيق مثل هذه الاكتشافات الرائعة. سيكون من الظلم أن نقول إن هؤلاء هم مجرد أطفال كاراتيه»[34].

ولكن مع انتشار شهرة هوانغ، بدأت تُثار الشكوك حوله، خصوصا من قبل يونغ جون ريو Young-Joon Ryu، زميل ما بعد الدكتوراه الذي كان قد ترك مجموعة هوانغ، الذي بدأ يشك في وجود تجاوزات في التقارير المنشورة[35]. وأبلغ بعض الصحافيين الكوريين، ما أدى إلى تحقيق إعلامي كشف عن أدلة على أن هوانغ قد أكره عالمة شابة في مختبره للتبرع بالبويضات - التي كانت ضرورية لعمل الاستنساخ ولكن حُصِل عليها بطريقة غير أخلاقية تماما - كما أنه لفَّق البيانات. فتحت جامعة سيول Seoul National University تحقيقا في عمل هوانغ وتوصلت إلى استنتاج دامغ مفاده «أن البيانات في المقالة المنشورة في مجلة «ساينس» في العام 2005 لا يمكن أن تكون مجرد خطأ بسيط، ولا يمكن النظر إليها إلا بوصفها تلفيقا متعمدا لجعلها تبدو كإحدى عشرة سلالة من الخلايا الجذعية باستخدام نتائج من سلالتين اثنتين فقط»[36]. وفي العام 2009 أدين هوانغ بتلفيق البيانات وإساءة استخدام تمويل الأبحاث، والمتاجرة على نحو غير قانوني في البويضات البشرية، وحُكم عليه بالسجن لمدة عامين مع وقف التنفيذ، على الرغم من أنه لم يدخل السجن مطلقا. ولدى عودته بالذاكرة إلى حادثة العام 2014، قال هوانغ «لقد خلقت وهما وجعلته يبدو كأنه كان حقيقيا. كنت في حالة سُكر في الفقاعة التي صنعتها»[37].

أدى الكشف عن تلفيق هوانغ للبيانات إلى تساؤل البعض عما إذا كان من الممكن بعد الآن استنساخ الأجنة البشرية لتوفير مصدر للخلايا الجذعية الجنينية، ويبدو أن الافتقار إلى النتائج الإيجابية في هذا الاتجاه يتماشى مع هذا الاستنتاج. لكن في مايو 2013 أنتج شوخرت ميتاليبوف Shoukhrat Mitalipov وزملاؤه في جامعة أوريغون للصحة والعلوم Oregon Health and Science University خلايا جذعية جنينية بشرية مستنسخة من خلايا جلد الجنين ومن خلايا مأخوذة من طفل يبلغ من العمر 8 أشهر يعاني اضطرابا أيضيا نادرا يُعرف بمتلازمة لي Leigh syndrome[38]. وهكذا نجح فريق ميتاليبوف - حيث فشل الآخرون - عن طريق الاختبار المسبق لمجموعة متنوعة من الإجراءات المختلفة في دراسات الاستنساخ

عند القردة. كما أجرى الباحثون اختبارات لإثبات أن الخلايا الجذعية الجنينية المستنسخة يمكن أن تشكل أنواعا مختلفة من الخلايا، بما في ذلك خلايا قلب كانت قادرة على الانقباض تلقائيا.

لايزال نجاح ميتاليبوف يترك السؤال مفتوحا عما إذا كان يمكن استنساخ الخلايا الجذعية الجنينية من إنسان بالغ. ولم يتحقق ذلك إلا في أبريل 2014 من قِبل يونغ غي تشنغ Young Gie Chung ودونغ ريول لي Dong Ryul Lee وزملائهما من جامعة تشا CHA بسيول، وعلى نحو مستقل من قبل ديتر إيغلي Dieter Egli وفريقه من معهد أبحاث مؤسسة نيويورك للخلايا الجذعية New York Stem Cell Foundation Research Institute. في الدراسة الأولى، أُنتِجت الخلايا الجذعية الجنينية المستنسخة باستخدام نوى من رجلين سليمين، يتراوح عمراهما بين 35 و75 عاما، بينما في الثانية، استُنسِخت من امرأة تبلغ من العمر 32 عاما مصابة بداء السكري من النوع الأول[39]. في الحالة الثانية نجح الباحثون أيضا في دفع هذه الخلايا الجذعية الجنينية للتمايز إلى خلايا منتجة للأنسولين.

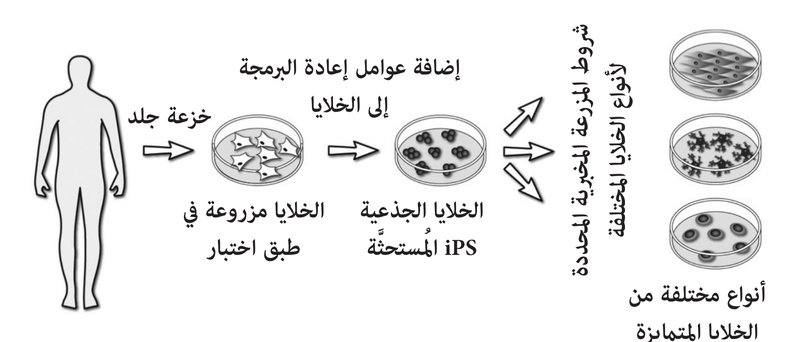
ومن المفارقات أن الأخبار، التي تفيد بأنه قد ثبت أخيرا أنه من الممكن إنشاء خلايا جذعية جنينية بشرية من أجنة مستنسخة من بشر بالغين، ولَّدت إثارة أقل بكثير من الادعاء الأصلي الذي قام به وو سوك هوانغ قبل عقد من الزمن. والسبب هو أنه خلال العقد الفاصل بين هاتين الحادثتين، ظهرت طرق بديلة لتوليد الخلايا متعددة القدرات. طُوِّرت إحدى هذه الطرق، المذكورة في الفصل السابع، من قبل العلماء الذين يدرسون الخلايا الجذعية في خصيات تنتج الحيوانات المنوية طبيعيا. أظهرت هذه الدراسات أنه من خلال توافر خليط مناسب من عوامل النمو والهرمونات، يمكن لهذه الخلايا أن تتمايز إلى العديد من أنواع الخلايا المختلفة. وأظهرت دراسة بقيادة مارتن ديم Martin Dym من المركز الطبي Medical Center بجامعة جورج تاون Georgetown University في واشنطن العاصمة في العام 2009 أن الخلايا الجذعية للخصية البشرية يمكن تحفيزها للتمايز إلى أنواع خلايا مثل تلك الموجودة في البنكرياس أو القلب أو الدماغ. يقول ديم «بالنظر إلى هذه التطورات، ومع مزيد من التحقق من النتائج، فمن الممكن في المستقبل غير البعيد، أن يُشفى الرجال من مرضٍ ما

بأخذ خزعة من خصيتهم»[40]. هذا الاكتشاف أشار إلى أن الخلايا الجذعية التي تنتج البويضات والحيوانات المنوية لا تختلف عن الخلايا الجذعية الجنينية كما كان مفترضا. الواقع أن الاكتشافات الأخرى كانت تتحدى بالفعل الوضع الفريد للخلايا الجذعية الجنينية بطريقة أكثر دراماتيكية.

ثورة إعادة البرمجة

على وجه الخصوص، بدأ شينيا ياماناكا Shinya Yamanaka من جامعة كيوتو Kyoto University مسارا من البحث من شأنه أن يؤدي إلى نتيجة مذهلة. لقد ذكرتُ في جزء «جدل الاستنساخ» The Cloning Controversy كيف أنه عندما تُزرع نواة خلية متمايزة في بويضة بعد إزالة نواتها، يمكن أن يؤدي ذلك إلى «إعادة برمجة» المعلومات الجينية في النواة بحيث تصبح قادرة على توليد جميع أنواع الخلايا المختلفة الموجودة في الكائن الحي. وهذا يجب أن يعكس حقيقة أن العوامل التنظيمية في سيتوبلازم البويضة تُعدل التعبير الجيني لإيجاد مثل هذه الحالة متعددة القدرات. وجادل ياماناكا بأنه إذا كان من الممكن تحديد التغييرات التي تحدث في التعبير الجيني في أثناء عملية الاستنساخ، فقد يكون من الممكن إنشاء خلية متعددة القدرات مكافئة للخلية الجذعية الجنينية بإحداث مثل هذه التغييرات على نحو مصطنع في خلية متمايزة. وبالفعل، فقد حدد أربعة جينات تُرمِّز لعوامل النسخ التي تؤدي دورا مهما في عملية إعادة البرمجة. ومن خلال التعبير عن هذه الجينات في خلية الجلد، كان قادرا على تحفيز حالة تعدد القدرات، والتي أطلق عليها اسم الخلايا الجذعية المُستحثَّة متعددة القدرات Induced pluripotent stem cells، أو خلايا iPS (انظر الشكل 1-8)[41]. ومن خلال تعريض خلايا iPS لأنواع مختلفة من الظروف البيئية، فمن الممكن كذلك حثها على التمايز إلى مجموعة متنوعة من مختلف أنواع الخلايا المتخصصة.

قاد هذا الاكتشاف إلى منح ياماناكا جائزة نوبل مناصفة مع جون غوردون في العام 2012[42]. عبر ياماناكا عن الجينات المحفزة باستخدام مركبات الفيروسات القهقرية. وهذا يطرح مشكلات تتعلق بالسلامة لاستخدام الخلايا الجذعية المُستحثة للأغراض العلاجية، نظرا إلى أن التعبير عن الجينات باستخدام مثل هذا



الشكل (1-8): الخلايا الجذعية المُستحثَّة متعددة القدرات

المسار الفيروسي يمكن أن يؤدي، كما رأينا في الفصل الثاني، إلى الإصابة بالسرطان. ولكن بعد ذلك تبين أنه من الممكن إنشاء خلايا جذعية مُستحثَّة متعددة القدرات بإدخال عوامل النسخ كبروتينات يمكنها دخول الخلية بفضل العلامات الخاصة التي تسمح لها بالدخول عبر الغشاء السطحي للخلية[43].

الواقع أنه، ولفترة وجيزة بعد نشر ورقتين في مجلة «نيتشر» في يناير 2014، بدا أن توليد الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات قد يكون أمرا شبه بسيط[44]، فالدراسات التي أجرتها هاروكو أوبوكاتا Haruko Obokata من مركز رايكين للبيولوجيا النمائية RIKEN Centre for Developmental Biology في كوبي، جعلت هذه الباحثة البالغة من العمر 30 عاما بارزة على المستوى الدولي. إذ ادعت أوبوكاتا أن ما اكتشفته هو أن خلايا جلد الفأر تحتاج فقط إلى التعرض لمحلول حمض الستريك الضعيف لمدة نصف ساعة، أو إلى عصرها ببساطة، وعلى نحو مثير للدهشة، بعد هذا العلاج، تحولت إلى خلايا جذعية مستحثة متعددة القدرات، أو بالأحرى إلى خلايا STAP، إذ صاغت أوبوكاتا اختصارا خاصا بها، وهو يرمز إلى «اكتساب تعدد القدرات المُستحثة بالمحفز» stimulus-triggered acquisition of pluripotency، لوصف الاكتشاف الذي توصلت إليه[45]. وبدا أن هذا الاكتشاف ذو أهمية غريبة تتجاوز مجرد توفير طريقة أسهل لتوليد الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات، لأنه، مثلما أشارت أوبوكاتا إلى أن الآلية STAP قد تسلط الضوء على الطريقة التي تجمع بها الخلايا مخلفات التآكل والتلف خلال حياتنا. وتقول «بدراسة هذه الآلية، قد نتمكن أيضا من معرفة المزيد بشأن كيفية وقف تقدم

الخلايا في العمر»[46]. وخلال تعليقه على هذه الدراسة، قال عالم بيولوجيا الخلايا الجذعية من جامعة كينغز كوليدج لندن دسكو إليك Dusko Ilic إنه كان «اكتشافا علميا كبيرا سيفتح حقبة جديدة في بيولوجيا الخلايا الجذعية»[47].

بغض النظر عن المخاوف بشأن ما إذا كان هذا يعني أن شرب عصير الفاكهة من شأنه أن يؤدي إلى أن تصبح الخلايا في الحلق متعددة القدرات، فإن النتائج، من وجهة نظر علمية، بدت جيدة إلى درجة يصعب تصديقها. وبالفعل كانت كذلك. حتى في الوقت الذي رُحِّب فيه بأوبوكاتا بوصفها نجمة جديدة مشرقة في الفضاء العلمي، وتساءل بعض الصحافيين عما إذا كانت تتجه للحصول على جائزة نوبل ولأن توضع في مصاف ياماناكا وغوردون، فإن قصتها كانت آخذة بالتداعي. في غضون أيام من نشر أوراق أوبوكاتا البحثية، بدأت المزاعم بالظهور في المدونات العلمية science blogs وعلى تويتر Twitter بأن بعض الصور بدت مزيفة وأن أجزاء من النص كانت منقولة من أوراق بحثية أخرى[48]. وبدأ مركز رايكين تحقيقا، وفي 1 أبريل 2014 أعلن المركز أن أوبوكاتا كانت مذنبة بسوء السلوك العلمي. وفي مواجهة ردود الفعل الإعلامية، كان رد أوبوكاتا هو الاعتذار عن «الجهود غير الكافية وسوء الاستعداد وعدم المهارة»، مما أدى إلى أخطاء في المنهجية وإلى إدارة البيانات إدارة غير متقنة[49]، لكنها أنكرت قيامها بفبركة النتائج التي توصلت إليها.

بيد أن المحاولات التي اضطلع بها باحثون آخرون للتوصل إلى النتائج نفسها التي توصلت إليها أوبوكاتا باءت بالفشل. ثم كشف مزيد من التحقيقات أن الخلايا STAP لم تكن متطابقة مع الفئران التي يُفترض أنها اشتُقت منها. قالت أوبوكاتا، من خلال محاميها، إنها لا تستطيع أن تفهم كيف كان ذلك ممكنا. لكن الاستنتاج المنطقي كان أن خلايا STAP كانت مجرد خلايا معيارية أُعيدت تسميتها[50]. وبدا أن سقوط أوبوكاتا قد اكتمل، لكن كانت هناك نهاية مأساوية للقصة. فبعد الكشف عن احتيال أوبوكاتا، بدأ مركز رايكين تحقيقا في كيفية السماح بحدوث مثل هذه الفضيحة. وانتُقد أحد العلماء على نحو خاص لعدم تنقيح النتائج بعناية أكبر، كان ذلك عالم بيولوجيا الخلايا الجذعية يوشيكي ساساي Yoshiki Sasai، نائب مدير مركز رايكين والمدير المباشر لأوبوكاتا. على الرغم من عدم وجود دور مباشر له في اكتشاف خلايا STAP، فقد كان ساساي، على حد تعبيره، «غارقا في

الخزي»[51]. وفي أوائل أغسطس 2014، بعد أن أمضى شهرا في مستشفى للأمراض النفسية، حيث كان يُعالَج من الاكتئاب، انتحر بالقفز من سلم في منشأة بحثية مقابل معهد مركز رايكين، تاركا وراءه ثلاث رسائل وداعية. وُجِّهت إحداها إلى أوبوكاتا مرفقة بالتماس يقول فيه «اعملي على إعادة إنتاج خلايا» STAP[52]. ولكن في الفترة التي أعقبت تلك الحادثة، لم تتمكن أوبوكاتا نفسها، ولا أي باحث آخر، من تكرار النتائج التي توصلت إليها.

يُفترَض ألا تؤدي الفضيحة المحيطة بخلايا STAP إلى التقليل من الوجود الحقيقي للخلايا الجذعية المُستحثَّة متعددة القدرات التي تخلو من الغش، إذ أُنتِجت الآن في آلاف المختبرات في جميع أنحاء العالم. وبالمقارنة مع الخلايا الجذعية الجنينية، تتمتع الخلايا الجذعية المُستحثَّة متعددة القدرات بعديد من المزايا المحتملة. إحداها هي أن ما يحيط بها من مخاوف أخلاقية هو أقل بكثير، لأنها ليست مشتقة من جنين بشري. وبما أن هذه الخلايا يمكن أن تتولد من خلايا متمايزة من أي فرد بشري، فهذا يعني أنه يُفترض أن يكون من الممكن تكوين أنسجة أو أعضاء من الخلايا الجذعية المُستحثَّة متعددة القدرات للشخص واستخدامها لعلاج الشخص نفسه. بالإضافة إلى ذلك، فإن السهولة النسبية التي يمكن من خلالها توليد هذه الخلايا الجذعية، مقارنة بالإجراءات المعقدة لاستنساخ الخلايا الجذعية الجنينية واستخلاصها، هي أحد العوامل الكامنة وراء الإثارة الحالية بشأن هذه الخلايا وإمكاناتها البحثية والعلاجية. هذا أيضا يُميزها عن الخلايا الجذعية المأخوذة من الخصية، والتي لا يمكن الحصول عليها إلا بخزعة من الخصية، والتي تحمل مخاطرها الخاصة، فضلا على أنه من الواضح أن القيام بها غير ممكن إلا عند الرجال. ويمكن أن تؤدي كل من الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات إلى ظهور أنواع من الخلايا ذات الأهمية العلاجية. لقد رأينا في جزء «خلية موهوبة جدا» كيف حدد دوغ ميلتون وزملاؤه طريقة لتوليد عديد من خلايا بيتا البنكرياسية من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية. كما وجد ميلتون أنه يستطيع إنتاج خلايا بيتا من الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات البشرية[53].

هل سيكون من الممكن في وقت ما استزراع أعضاء كاملة باستخدام الخلايا الجذعية الجنينية أو الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات؟ تتمثل إحدى

المشكلات المحتملة في أن العضو عبارة عن بنية معقدة، وغالبا ما يتكوَّن من أنواع خلايا وأوعية دموية متعددة تُجمَّع بطريقة دقيقة. لكن أُحرِز بعض التقدم المثير في الآونة الأخيرة. في يوليو في العام 2013 أنشأ تاكانوري تاكيبي Takanori Takebe - وزملاؤه من جامعة مدينة يوكوهاما Yokohama City University - «أكبادا صغيرة» من الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات[54]. واستخدم فريق تاكيبي هذه الخلايا الجذعية لصنع ثلاثة أنواع من الخلايا التي تتحد عادة لتشكل الكبد النامي في الجنين البشري - وهي خلايا الأديم الباطن الكبدية hepatic endoderm cells، وخلايا اللحمة المتوسطة الجذعية mesenchymal stem cells، والخلايا البطانية endothelial cells. عند مزجها معا، فإن هذه الأنواع الثلاثة من الخلايا لم تنقسم في المزرعة المخبرية وتتكاثر فقط، بل نظمت نفسها أيضا لتتحول إلى «براعم» كبد ثلاثية الأبعاد، إلى جانب أنها كانت تحتوي على أوعية دموية. وبعد زرعها في فأر صُمِّم نظامه المناعي بحيث لا يرفض الأنسجة البشرية، نضجت براعم الكبد البشرية، واتصلت الأوعية الدموية البشرية بالأوعية الدموية للمضيف الفأر، وبدأت براعم الكبد في أداء عديد من وظائف العضو الناضج، مثل استقلاب السكريات والأدوية. وعندما عُطِّل كبد الفأر، فإن براعم الكبد البشري أبقت هذا الحيوان على قيد الحياة لمدة شهرين. زعم الباحثون أن «هذا هو أول تقرير يوضح توليد عضو بشري يؤدي وظائفه من خلايا جذعية متعددة القدرات»[55]. أما مالكوم أليسون Malcolm Allison - خبير الخلايا الجذعية من جامعة كوين ماري بلندن Queen Mary University of London - فيعتقد أن نتائج الدراسة تقدم «الاحتمال الواضح لإمكانية توليد كبد صغير من الخلايا الجلدية لمريض يحتضر بسبب فشل كبدي، وعندما يعاد زرعه في المريض لن يتعرض للرفض المناعي كما يحدث مع عمليات زرع الكبد التقليدية اليوم»[56].

أجهزة التنظيم الذاتي

إن قدرة الخلايا على تنظيم نفسها ذاتيا على شكل أعضاء، أو أجزاء من الأعضاء، ليست خاصة بالكبد. على مدى السنوات الأخيرة دفع الباحثون في جميع أنحاء العالم الخلايا الجذعية لتتطور إلى بُنى تشبه أنسجة العين والأمعاء والكلى والبنكرياس

والبروستاتا والرئة والمعدة والثدي[57]. وهذه النسخ التقريبية المصغرة عن الأعضاء، والتي تُدعى «عُضَيوات» organoids لأنها تحاكي جزءا من بنية ووظيفة الأعضاء الحقيقية، توفر تصورات عميقة بشأن تطور الأجنة البشرية، وتعمل كنماذج للأمراض ومنصات لفحص الأدوية، ويمكن استخدامها في نهاية المطاف لإنقاذ الأعضاء التالفة. وفي يوليو في العام 2015 صرح أوستن سميث Austin Smith، مدير معهد إم آر سي للخلايا الجذعية MRC Stem Cell Institute - التابع لوقفية ويلكوم ترست Wellcome Trust، في جامعة كيمبريدج - بأن هذا «ربما يكون التطور الأكثر أهمية في مجال الخلايا الجذعية خلال السنوات الخمس أو الست الماضية»[58].

ولكن هذه العُضَيوات بعيدة كل البعد عن التمثيل المثالي للأعضاء التي تشبهها جزئيا، إذ يفتقر بعضها إلى أنواع الخلايا الرئيسة، بينما يلخص البعض الآخر فقط المراحل الأولية من تكون الجنين للعضو. لكن أحد الجوانب المثيرة للاهتمام في هذه الدراسات هو قلة التحفيز الذي تتطلبه الخلايا الجذعية للتجمع الذاتي في البُنى المعقدة. ولم يتفاجأ بعض العلماء بهذه الميزة ذاتية التنظيم للخلايا الجذعية. تعتقد عالمة البيولوجيا النَّمَائِية ميليسا ليتل Melissa Little من جامعة كوينزلاند University of Queensland أن «الجنين نفسه قادر على التنظيم الذاتي على نحو مذهل؛ ولا يحتاج إلى قالب أو خريطة»[59]. إلى حد ما، كان هذا معروفا منذ القرن العشرين، عندما أظهر علماء الأجنة أن الإسفنجيات Sponges المُفتتة إلى خلايا مفردة يمكنها إعادة تجميع نفسها. لكن العديد من العلماء كانوا متشككين في فكرة أن أعضاء الحيوانات الأكثر تعقيدا ستظهر مبادئ التنظيم الذاتي المباشرة.

كان هذا جزئيا بسبب النتائج التي تحققت باستخدام الخلايا الجذعية المزروعة في ظروف قياسية. تقليديا، كان هذا ينطوي على نمو الخلايا في طبقات ثنائية الأبعاد في الأطباق البلاستيكية لزراعة الأنسجة. وخطونا خطوة كبيرة إلى الأمام مع إدراك أن الخلايا تتصرف على نحو مختلف تماما عندما تنمو في هلام المصفوفة matrigel، وهو هلام ناعم يشبه المصفوفة خارج الخلية extracellular matrix، وهي شبكة ثلاثية الأبعاد من الجزيئات التي تحيط بالخلايا في الجسم. في تسعينيات القرن العشرين، ساعدت مينا بيسيل Mina Bissell، باحثة السرطان في مختبر لورانس بيركلي الوطني Lawrence Berkeley National Laboratory في كاليفورنيا، في

تغيير تصورات الناس من خلال إظهار أن خلايا الثدي تتصرف على نحو مختلف تماما في المزرعة المخبرية ثلاثية الأبعاد عن تلك التقليدية[60]. وفي العام 2011 خطونا خطوة مهمة أخرى إلى الأمام، عندما أثار يوشيكي ساساي Yoshiki Sasai كثيرا من الحماس لتمكنه من إنماء بنى جسدية مثل جزء من العين وغدة نخامية[61].

بالإضافة إلى كونها خطوة ذات إمكانات مهمة على طريق إنماء الأعضاء في المزرعة المخبرية لأغراض الزرع، فإن توليد العُضَيوات بدأ يثبت أهميته بالنسبة على البحث الطبي الحيوي. إذ حقق هانز كليفرز Hans Clevers وزملاؤه في معهد هيوبرخت Hubrecht Institute في أوتريخت تقدما مهما في توليد بُنية «معيّ مصغر» mini-gut. فبعد تحديد الخلايا الجذعية المعوية في الفئران في العام 2007، قرر كليفرز أن يرى كيف ستنمو هذه الخلايا في هلام المصفوفة بدلا من مزرعة الخلايا القياسية. يقول: «كنا نجرب الأشياء، وكنا نأمل أن نحصل ربما على كرة أو كتلة من الخلايا»[62]. ولكن، من المدهش أنه بعد عدة أشهر من الاستزراع، تمايزت الخلايا الجذعية إلى بُنى تشبه الزغابات villi الممتصة للمغذيات في الأمعاء، وكذلك الوديان العميقة بينها التي تُسمى الخبايا. crypts يقول كليفرز: «لقد بدت تلك البُنى، وسط دهشتنا التامة، وكأنها أمعاء حقيقية»[63].

والآن يستخدم فريق كليفرز الأحشاء الصغيرة المُستزرَعة من الخلايا الجذعية المعوية البشرية لدراسة فعالية الأدوية لعلاج التليف الكيسي. وكما رأينا في الفصل الثاني، فإن هذا الاضطراب يحدث بسبب عدم وجود بروتين CFTR، والذي يسمح بخروج أيونات الكلوريد من الخلايا المبطنة للرئتين، وكذلك البنكرياس والأمعاء، ولهذا السبب يعاني الأشخاص المصابون بهذا الاضطراب أيضا مشكلاتٍ في الهضم. يأخذ فريق كليفرز خزعات من مستقيم الأشخاص المصابين بالتليف الكيسي، ويستخدمون الخلايا لإنشاء عُضَيوات أمعاء شخصية، ثم استخدام دواء محتمل. إذا فتح الدواء القنوات الأيونية، يمكن أن يتدفق الماء إلى الداخل وتتضخم عُضَيوات الأمعاء. يقول كليفرز: «إنه اختبار ذو نتيجة واضحة وضوح الشمس»، وهو أسرع بكثير، وأرخص، وأكثر أمانا كملاذ أول بدلا من تجربة الأدوية على البشر[64]. وقد استُخدِمت بالفعل هذه الطريقة لتقييم فعالية دواء «إيفاكافتور» Ivacaftor، المعروف أيضا باسمه التجاري «كاليديكو®» ®Kalydeco، وخمسة أدوية أخرى

للتليف الكيسي على نحو مائة مريض؛ نتيجة لذلك، يتناول اثنان على الأقل من أولئك المرضى دواء «كاليديكو».

يستخدم كليفرز وزملاؤه أيضا مزرعة العُضَيوات لاختبار علاجات مخصصة للتعامل مع السرطان. فقد استزرعوا عُضَيوات أمعاء من خلايا مستخلصة من أورام القولون والمستقيم، وبالتعاون مع ديفيد توفيسون David Tuveson، باحث السرطان في مختبر كولد سبرينغ هاربور Cold Spring Harbor Laboratory في نيويورك، ولَّدوا أيضا عُضَيوات بنكرياس باستخدام الخزعات المأخوذة من الأشخاص المصابين بسرطان البنكرياس. في كلتا الحالتين، تُستخدَم الآن هذه العضيوات لتحديد الأدوية التي تعمل على نحو أفضل على أورام معينة. يقول توفيسون: «ما يبحث عنه المرضى هو نهج منطقي لعلاج سرطانهم، وأنا متحمس جدا لما نتعلمه من هذه التقنية»[65].

لا شك في أن الدماغ هو التحدي الأكبر لأولئك الذين يسعون إلى تنمية أعضاء في مزرعة مختبرية. وكما ذكرنا في الفصل الثالث، فإن الدماغ البشري هو أكثر البُنى تعقيدا في أجسامنا، بل في الكون المعروف (قد تكون أدمغة الكائنات الفضائية أكثر تعقيدا!). قد يتطلب الأمر كثيرا من الجهد لتنمية عقل بشري كامل في مزرعة مختبرية. ولكن، نجح يورغن نوبليك Jürgen Knoblich - وزملاؤه في معهد التكنولوجيا الحيوية الجزيئية Institute of Molecular Biotechnology في فيينا - أخيرا في تحقيق بعض النجاح في استزراع تشكيلات متنامية من الخلايا التي تحاكي بعض مناطق الدماغ. أنشأ فريق نوبليك خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات من جلد بشري وزرعها باستخدام عوامل نمو ومواد كيميائية أخرى حُدِّدت باعتبارها مهمة لنمو الدماغ. تمايزت الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات أول مرة إلى خلايا الأديم الظاهر العصبي neuroectoderm، وهي طبقة من الخلايا تؤدي في النهاية إلى ظهور الجهاز العصبي للجنين. ثم عُلِّقت هذه الخلايا على سقالة هلامية لمساعدتها على النمو إلى بُنى ثلاثية الأبعاد. من اللافت للنظر أنه في أقل من شهر، تطورت الخلايا الجذعية إلى عُضَيوات صغيرة تتوافق مع معظم مناطق الدماغ. يقول نوبليك «إذا صغَّرنا الصورة ونظرت إليها ككل، فإنها لا تشبه الدماغ. لكن الخلايا التي زرعناها تحتوي على مناطق دماغية فردية تتمتع بعلاقة وظيفية

فيما بينها»[66]. وإلى جانب أجزاء من القشرة الدماغية، التي تشكل عادة الطبقة الخارجية للدماغ، تحتوي تلك البنى أيضا على مناطق من الدماغ الأمامي forebrain الذي يصنع العصبونات التي ترتبط بالقشرة، والضفيرة المشيمية choroid plexus التي تفرز السائل الشوكي spinal fluid (انظر: اللوحة 4).

مثل هذه العضيوات مفيدة لدراسة اضطرابات الدماغ البشري. يولد الأشخاص المصابون بحالة تُسمى صغر الرأس microcephaly برأس أصغر بكثير من المعتاد. ومعظم الأطفال المصابين بصغر الرأس أيضا لديهم دماغ صغير ويعانون إعاقة ذهنية. أنشأ نوبليك وزملاؤه خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات من فرد مصاب بهذه الحالة واستخدموها لتكوين عُضَيوات دماغية[67]. خلال المراحل الأولى من نمو الدماغ، تمر الخلايا الجذعية بمرحلة تنقسم فيها لإنتاج مزيد من الخلايا الجذعية، مما يزيد من أعدادها. وبعد فترة معينة تتحول بعض هذه الخلايا إلى إنتاج العصبونات. وجد فريق نوبليك أن فترة تكاثر الخلايا الجذعية في حالة صغر الرأس كانت أقل بكثير. يشير هذا إلى أن أحد أسباب صغر الرأس هو عدم وجود خلايا جذعية كافية قادرة على التحول إلى عصبونات، مما يؤدي إلى دماغ أصغر. وجد الباحثون أيضا أن انخفاض عدد العصبونات في بُنى دماغ حالة صغر الرأس كان مرتبطا بنقص بروتين يسمى سنتروسومين centrosomin، والذي من المعروف أنه يؤدي دورا مهما كمنظم لنمو العصبونات[68]. عندما أضاف فريق نوبليك هذا البروتين إلى العضيوات الخاصة بحالة صغر الرأس، زاد عدد العصبونات[69]. لذلك، قد تكون إحدى طرق علاج هذه الحالة هي تعزيز التعبير عن هذا البروتين في الدماغ.

في أكتوبر 2015 أعلن رينيه أناند Rene Anand من جامعة ولاية أوهايو في مؤتمر أنه حقق تقدما كبيرا في تكوين عُضَيوات الدماغ من خلال تنمية بُنى من خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات بشرية ضمت 98 في المائة من أنواع الخلايا الموجودة في دماغ جنين بشري في الأسبوع الخامس من نموه. المثير للدهشة أن الأدمغة المصغرة كانت تحتوي على النخاع الشوكي spinal cord وحتى شبكية العين retina. زعم أناند أن عمل فريقه مختلف عن الدراسات السابقة، لأن «عُضَيواتنا تحتوي على معظم أجزاء الدماغ». وأضاف أن هذا أمر مهم، لأنه «إذا كنت ترغب

في دراسة مرض باركنسون، فأنت بحاجة إلى الدماغ المتوسط midbrain. أفضل ما يمكنني استخلاصه من جميع الأبحاث المنشورة عن العُضَيوات هو أنها لا تمتلك الدماغ المتوسط. أما نحن فإنه يوجد لدينا دماغ متوسط، ونحن ماضون بالفعل نحو محاولة دراستها»[70]. يعتقد أناند أنه يمكن دفع تطور العضيوات حتى إلى أبعد من ذلك. يقول: «إذا تركنا العضيوة تنمو إلى 16 أو 20 أسبوعا، فقد يكتمل نموها، وتستكمل نسبة الـ 1 في المائة من الجينات المفقودة»[71].

وتباينت ردود فعل العلماء الآخرين على مزاعم أناند. إذ قال زاميل كادر Zameel Cader، طبيب الأعصاب في مستشفى جون رادكليف John Radcliffe Hospital في أكسفورد، إنه على الرغم من أن العمل يبدو مثيرا جدا، «عندما يدعي شخص ما ادعاء غير عادي مثل هذا، عليك أن تتوخى الحذر حتى يكون مستعدا للكشف عن بياناته»[72]. ولكن رودولف تانزي Rudolph Tanzi - رائد أبحاث مرض ألزهايمر في جامعة هارفارد – يقول: «أعتقد أن الأمر فاجأنا جميعا. كانت النتائج مذهلة جدا... إنه إنجاز رائع»[73]. إن تكوين دماغ جنيني يتضمن عديدا من الأنواع المختلفة من خلايا الدماغ يرقى إلى أن يكون «قفزة نوعية إلى الأمام»، على حد وصفه[74]. ويقول أناند: إن استخدام هذا النهج لمعرفة مزيد عن مرض ألزهايمر هو «أولوية قصوى» بالنسبة إلى فريقه. قد يتضمن ذلك أخذ خلايا جلد من مرضى ألزهايمر لإنشاء خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات، ويسمح لها بالتمايز إلى عُضَيوات دماغية متباينة، ثم دراسة ما إذا كان يمكن اكتشاف الاختلافات بين الدماغ الطبيعي والبُنى المستزرعة في مصفوفة ثلاثية الأبعاد. هذه الاختلافات قد تلقي الضوء على الآليات الجزيئية والخلوية التي تكمن وراء داء ألزهايمر.

إحدى الإستراتيجيات التي تُتَّبع في مثل هذه الدراسات هي التركيز على الأفراد المصابين على نحو حاد من مرض ألزهايمر، والذي يظهر مبكرا، ويؤثر في الأشخاص في الثلاثينات والأربعينات من العمر. من المأمول أن يُظهر سلوك عُضَيوات الدماغ التي أُنشئت من هؤلاء الأفراد اختلافات أكثر وضوحا في نموها إلى حجم أكبر وتنميتها. وعموما، فإن إستراتيجية التركيز على مجموعة فرعية معينة من الأشخاص المصابين باضطراب دماغي تؤدي بالفعل إلى بعض الأفكار المثيرة للاهتمام. اختارت فلورا فاكارينو Flora Vaccarino - وزملاؤها في جامعة ييل Yale University - مرضى

التوحد الذين يعانون تضخما في الرأس، وهي حالة تؤثر في نحو خمس الأشخاص المصابين بهذا الاضطراب[75]. ثم أنشأ الباحثون عُضَيوات دماغية من هؤلاء المرضى وأيضا من آباء المرضى الذين لم يكونوا مصابين بالتوحد. وجد فريق فاكارينو أن الجينات المشاركة في توجيه تكاثر الخلايا قد عُبِّر عنها على نحو مفرط في العُضَيوات التوحدية. فضلا على ذلك، وفقا لفاكارينو، كشف التحليل عن أن «خلايا المرضى تنقسم أسرع من خلايا الآباء»[76].

أظهر مزيد من البحث أن هذا التكاثر كان مرتبطا على نحو خاص بالنمو المفرط لـ «العصبونات المُثبطة» inhibitory neurons. عندما استخدم فريق فاكارينو الهندسة الوراثية لتقليل التعبير عن الجين الذي جرى التعرف عليه، ويُدعى جين «بروتين صندوق الرأس المتشعب G1 forkhead box «G1 (اختصارا: الجين FOXG1)، والذي يُعرف بأن له دورا في النمو المبكر للدماغ، فقد تمكنوا من تكوين عُضَيوات من مرضى التوحد خالية من الخلل العصبي المشاهَد سابقا. من غير الواضح تماما كيف يمكن أن تؤدي الزيادة في الجين FOXG1 والعصبونات المُثبطة إلى التوحد، لكن فاكارينو تعتقد أنه من الممكن أن التثبيط الزائد في وقت مبكر من النمو «يؤثر في طريقة اتصال العصبونات بعضها مع بعض»[77]. هذه نتائج أولية، ولكنها توحي بأن مزيدا من الدراسات من هذا النوع قد تسفر عن رؤى جديدة مهمة في اضطرابات مثل التوحد، وقد تشير إلى علاجات محتملة. كما أشار رينيه أناند إلى استخدامات أخرى لعضيوات الدماغ، مثل اختبار تأثير السموم البيئية في الدماغ، حيث يقول: «يمكننا أن ننظر في تعبير كل جين في الجينوم البشري في كل خطوة من عملية النمو ونرى كيف تتغير مع السموم المختلفة. ربما بعد ذلك يمكننا أن نقول يا للهول، هذه المادة شديدة الضرر»[78].

عندما تلتقي التقنيات

إن تطوير أساليب جديدة للحصول على الخلايا الجذعية الجنينية أو الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات لإنمائها إلى بُنى معقدة ثلاثية الأبعاد هو مجرد أحد الجوانب المهمة لتقنية الخلايا الجذعية. ثمة جانب مهم آخر يتمثل في القدرة على التحكم في مسار التمايز. يقوم هذا التحكم على فهم المسارات الجينية الموجهة

لتطور أنواع خلايا وأنسجة وأعضاء معينة في الجنين الطبيعي النامي. كما أن امتلاك القدرة على التعامل مع مثل هذه المسارات في طبق الاختبار يتمتع بالقدر نفسه من الأهمية. وهنا بالذات يُعتبر الجمع بين تعديل الجينوم وتكنولوجيا الخلايا الجذعية مثمرا. على وجه الخصوص، تتمتع بعض التقنيات مثل «كريسبر/ كاس9» بدرجة من المرونة والكفاءة التي تنقل التلاعب الجيني بالخلايا الجذعية الجنينية، والخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات، والخلايا المتمايزة المُشتقة منهما، إلى مستوى من التطور لم يكن يُحلم به سابقا.

وكما ذكرت في الفصل الثاني، فإن تطوير الفئران بتعطيل جين أو إضافته أصبح ممكنا باستخدام «التأشيب المتماثل» لاستهداف جينات معينة في خلايا الفئران الجذعية الجنينية. ولكن هذا النهج لا يفتقر فقط إلى الكفاءة، لكونه يتطلب اختيار الدواء للتعرف على الحدث الذي يحدث فيه والذي لا تتجاوز نسبة وقوعه واحدا في المليون، بل أيضا لسبب ما لم يعمل على نحو جيد مع الخلايا الجذعية الجنينية البشرية. في المقابل، فإن «كريسبر/ كاس9» هو ذو كفاءة عالية في مثل هذه الخلايا. والأهم من ذلك، يمكن الآن تطبيق نسخة معدلة من هذه الطريقة، طورها سو تشون تشانغ Su-Chun Zhang من جامعة ويسكونسن، وذلك في أي مرحلة من مراحل التمايز[79]. للقيام بذلك، طور فريق تشانغ نسخة من «كريسبر/ كاس9» لا يمكن فيها تنشيط إنزيم كاس إلا بالتحفيز باستخدام مادة كيميائية معينة. وهذا يعني أنه يمكن هندسة الخلايا الجذعية الجنينية البشرية بحيث تجري تهيئة جين معين للتحرير، ولكن هذا لن يحدث إلا عندما تُعالَج الخلايا، أو نسلها الخلوي المتمايز، بالمادة الكيميائية المُعينة

في هذا النهج، يمكن لفريق تشانغ الآن «تعطيل الجين في أي وقت، وفي أي نوع من الخلايا»[80]. هذا مهم لأن إيقاف تشغيل الجين في وقت مبكر جدا يمكن أن يقتل الخلية الجذعية أو يعيق تطورها. ووفقا لتشانغ «قد ترغب في تعطيله بعد تمايز الخلايا إلى خلايا قلب أو دماغ أو كبد... هذه الدقة هي أحد الأسباب التي جعلتني أرى كثيرا من الأمل في هذه التكنولوجيا». ويسعى تشانغ الآن إلى تطبيق نهجه الجديد في دراسة نمو الدماغ. إذ يقول «يمكنك أن تحدد بسرعة ما يفعله الجين بالضبط، في مرحلة الخلايا الجذعية، أو مرحلة الخلايا الجذعية العصبية، أو في مرحلة العصبونات المختلفة»[81].

لإثبات هذه الدقة، صمم فريق تشانغ الخلايا الجذعية الجنينية البشرية بحيث يتمكنون من التخلص من جين «صندوق التقويم العظمي 2» orthodenticle homeobox 2، (أو اختصارا: الجين OTX2)، وهو جين معروف بالمشاركة في تكوين الدماغ المتوسط، في أي مرحلة من مراحل تمايز الخلايا الجذعية الجنينية البشرية إلى أنواع مختلفة من بُنى الدماغ. في أثناء نمو الدماغ يتطور الدماغ المتوسط قبل الدماغ الأمامي، الذي يُعتبر موضع الوظائف العقلية العليا. وبتأخير تعطيل الجين، تمكن تشانغ وزملاؤه من إثبات أن الجين ضروري أيضا لتشكيل الدماغ الأمامي. يقول تشانغ: «إذا عطلت الجين، فأنت ببساطة لا تمتلك الخلايا القشرية الدماغية، وهي ضرورية لما يتطلبه الأمر ليكون الدماغ بشريا. هذه طريقة واضحة حقا لإظهار ما تقوم به الجينات»[82].

في حين يبشر الجمع بين تقنيات الخلايا الجذعية وتحرير الجينوم بأنه سيكون له تأثير كبير في الأبحاث الطبية الحيوية، فإن له أيضا آثارا مهمة فيما يخص تطوير العلاجات الجديدة. على وجه الخصوص، يوفر تحرير الجينوم مستوى جديدا من الدقة الجينية التي يبدو أنها مهيأة لتغيير طريقة استخدام الخلايا الجذعية لإنشاء خلايا وأنسجة وأعضاء بديلة. والسهولة التي يمكن بها الآن إنتاج خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات من أفراد محددين واستخدام تعديل الجينوم لتغييرها، تعني أن هذا المزيج المحدد قد يوفر منهجا جديدا قويا لعلاج الأمراض.

خذ مثلا دراسة أجراها لينتشاو تشينغ Linzhao Cheng - وزملاؤه في جامعة جونز هوبكنز - والتي أوضحت كيف يمكن استخدام «كريسبر/ كاس9» لعلاج اضطراب فقر الدم المنجلي الناجم عن وجود جين واحد متنحٍ[83]. لقد تطرقنا إلى الأساس الجزيئي لهذا الاضطراب في الفصول السابقة: إنه ينتج من تغيير حمض أميني واحد في بروتين بيتا-غلوبين. هذا التغيير يجعل جزيئات الهيموغلوبين تشكل سلاسل ممتدة كالحبال تجعل خلايا الدم الحمراء التي تحتوي عليها تنحني في أشكال صلبة ومنجلية. تترسب الخلايا المنجلية في الشعيرات الدموية الضيقة، مما يؤدي إلى قطع إمدادات الدم المحلية وتسبب ألما شديدا في أجزاء الجسم المصابة، خصوصا اليدين والقدمين والأمعاء. ويؤدي استنفاد خلايا الدم الحمراء أيضا إلى التعب الشديد الناتج عن فقر الدم. في نهاية المطاف، يمكن أن يكون هذا الاضطراب قاتلا[84].

أخذ فريق تشيغ خلايا الدم من الأشخاص الذين يعانون فقر الدم المنجلي واستحثوها للتحول إلى خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات. وبعد ذلك استخدموا «كريسبر/ كاس9» لتصحيح الطفرة في جين بيتا-غلوبين الذي يسبب هذا الاضطراب. أخيرا، دفع الباحثون الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات المصححة إلى التمايز إلى خلايا دم حمراء ناضجة ليس لها شكل المنجل غير الطبيعي. لكي تصبح تقنية زراعة خلايا الدم من الخلايا الجذعية مفيدة طبيا، يجب أن تكون أكثر كفاءة وأن يُوسَّع نطاقها على نحو كبير. ويجب أيضا اختبار الخلايا الجذعية المزروعة في المختبر للتأكد من سلامتها. لكن تشينغ يعتقد أن «هذه الدراسة تُظهر أنه قد يكون من الممكن في المستقبل غير البعيد تزويد المرضى الذين يعانون فقر الدم المنجلي بخيار علاجي جديد ومثير»[85]. وقد يكون نهج تشينغ مفيدا أيضا في علاج الاضطرابات الأخرى من أمراض الدم.

رأينا في الفصل السابع كيف استُخدِم فيروس لتوصيل أدوات تحرير الجينوم التي عكست جزئيا عيوب العضلات في نموذج فأر مصاب باضطراب دوشين لضمور العضلات، مما زاد من احتمال استخدام هذا النهج لعلاج الأولاد المصابين بهذا الاضطراب. لكن الإستراتيجية التي تتضمن كلا من تحرير الجينوم وخلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات قد توفر أيضا طريقا لعلاج البشر المصابين باضطراب دوشين لإظهار إمكانات مثل هذا النهج المشترك. في نوفمبر 2014 أنتج أكيتسو هوتا Akitsu Hotta - وزملاؤه من جامعة كيوتو - خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات من الأولاد المصابين باضطراب دوشين[86]. بعد ذلك، استخدموا تحرير الجينوم لتصحيح الخلل في جين الديستروفين في هذه الخلايا. وأخيرا، أظهروا أن الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات المُصححة وراثيا يمكن أن تتمايز إلى خلايا عضلية هيكلية وتعبر عن البروتين ديستروفين كامل الطول. يتمثل الهدف الرئيس الآن في معرفة ما إذا كان يمكن إدخال مثل هذه الخلايا العضلية المصححة مرة أخرى في خلايا من يعانون اضطراب دوشين لعلاج حالتهم.

ربما يمثل استخدام تكنولوجيا تجمع بين تحرير الجينوم وتقنية الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات للأغراض العلاجية الأمل الأكبر بالنسبة إلى علاج اضطرابات الدماغ مثل التصلب المتعدد multiple sclerosis وباركنسون وألزهايمر.

أحد العلماء المهتمين بعلاج الألزهايمر هو ماثيو بلورتون جونز Mathew Blurton-Jones من جامعة كاليفورنيا، إيرفاين[87]. وهو يخطط لاستخدام «كريسبر/ كاس9» لإدخال جينات علاجية محتملة - مثل عامل النمو growth factor أو عامل التغذية العصبية المستمد من الدماغ Brain-derived neurotrophic factor (اختصارا BDNF) أو الإنزيم نيبريليسين Neprilysin - الذي يمكنه تحطيم اللويحات plaques التي تتشكل في أدمغة الأشخاص المصابين بمرض ألزهايمر - مباشرة إلى الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات. في أبريل في العام 2014 حقق بلورتونجونز بعض النجاح في علاج نموذج فئران مصابة بهذا الاضطراب بحقن الفئران بعصبونات مشتقة من الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات التي تزيد من إفراز «النيبريليسين». ولكنه أدخل هذا الجين على نحو عشوائي في جينوم الخلية. وفسر ذلك قائلا: «هذا كافٍ بالنسبة إلى التجربة العلمية الأساسية، ولكن ليس للتطبيق في العيادة. سنحتاج إلى استهداف مكان محدد ونعرف أن التقنية آمنة، وتزيد تقنية «كريسبر» من قدرتنا على الاضطلاع بذلك زيادة كبيرة»[88].

هذه هي إمكانات الأساليب المذكورة بحيث إنه ليس من المستغرب أن يعتقد أحد روادها، وهو سو تشون تشانغ «أن هذا التزاوج بين الخلايا الجذعية البشرية وتكنولوجيا تحرير الجينوم سيحدث ثورة في طريقة ممارستنا للعلم»[89]. ولكن وسط هذه الإثارة، فإن بعض العلماء يدقون جرس الإنذار محذرين من قضايا السلامة الكامنة وراء استخدام تحرير الجينوم في الأبحاث الطبية الحيوية. ومن بين هؤلاء جينيفر دودنا - رائدة تقنية «كريسبر/ كاس9». فقد أعربت عن مخاوفها في اجتماع قدم فيه أحد الباحثين في مرحلة ما بعد الدكتوراه عملا استخدم فيه فيروس لنقل أدوات «كريسبر» إلى الفئران. استنشقت الفئران الفيروس، مما سمح لنظام «كريسبر» بهندسة الطفرات وإنشاء نموذج لسرطان الرئة البشري. خطر ببال دودنا أن خطأ بسيطا في تصميم الحمض الريبي الدليل قد يولِّد أداة تعمل في رئة الإنسان أيضا. تقول دودنا: «لقد بدا مخيفا جدا أن يكون لديك طلبة يتعاملون مع مثل هذا الشيء». الواقع، يعتقد أندريا فينتورا Andrea Ventura - من مركز ميموريال سلون كيترينغ للسرطان، والذي طبق تلك التجربة في البحث الذي أجراه لنيل شهادة ما بعد الدكتوراه - أن مختبره أخذ في الاعتبار بعناية الآثار المترتبة على

السلامة: فصُمِّمت الأحماض الريبية الدليلة لاستهداف مناطق الجينوم التي لا توجد إلا عند الفئران، كما عُطِّل الفيروس حتى لا يتمكن من التكاثر. على رغم ذلك، أقر فينتورا بأنه من المهم توقع حتى المخاطر بعيدة الاحتمال. يقول «الحمض الريبي الدليل ليس مصمما لقص الجينوم البشري، لكنك لا تستطيع الجزم بذلك. هذا ليس مرجحا جدا، لكن لايزال يتعين النظر في جوانب السلامة»[90].

وبالمثل، يحث بعض العلماء على توخي الحذر بشأن الحاجة إلى النظر في الآثار الضارة المحتملة للتكنولوجيا الجديدة عند استخدامها كإستراتيجية علاجية. على وجه الخصوص، أثيرت مخاوف بشأن الحاجة إلى التأكد من أن هذه التكنولوجيا لا تُدخل تغييرات غير مرغوب فيها في مكان آخر في الجينوم مما قد تكون له عواقب على الصحة. يقول جيمس هابر، عالم البيولوجيا الجزيئية في جامعة برانديز: «ستقوم هذه الإنزيمات بالقص في أماكن أخرى غير الأماكن التي صُممت لقصها، وهذا له كثير من الآثار. إذا كنت تريد إعادة وضع جين الخلية المنجلية لشخص ما في خلية جذعية، فسيوجَّه السؤال إليك: حسنا، ما الضرر الآخر الذي يُحتمل أن تكون قد سببته في مواقع أخرى في الجينوم؟»[91]. الواقع أن كثيرا من العمل يُبذَل للتخلص من هذه التأثيرات «غير المستهدفة» وغير المرغوب فيها. ولكن هابر يعتقد أن هذه التكنولوجيا يجب أن تكون دقيقة جدا بالفعل، لأن الأحداث نادرة الحدوث قد تكون خطيرة إذا عجلت من نمو الخلية وأدت إلى الإصابة بالسرطان.

ومن المفارقات أن السهولة التي يمكن بها استخدام تقنية «كريسبر/ كاس9» تطرح تحديات على صعيد ضمان استخدامها على نحو مسؤول. لذا تقول كاترين بوسلي Katrine Bosley، الرئيس التنفيذي CEO لشركة إديتاس، وهي شركة مقرها كيمبريدج، ماساتشوستس، تسعى إلى تطوير العلاج الجيني بوساطة «كريسبر/ كاس9»، وخبيرة تسويق التقنيات الجديدة: إنه بينما كانت المشكلة في الماضي تتمثل في كيفية إقناع الآخرين بأن هذه التقنية أو تلك سوف تعمل، «فإن الأمر بالنسبة إلى تقنية «كريسبر» هو عكس ذلك تقريبا. هناك كثير من الإثارة والدعم، ولكن علينا أن نكون واقعيين بشأن ما يتطلبه الأمر لتحقيق النتائج المطلوبة»[92]. ونظرا إلى الجدل الدائر بشأن استخدام تحرير الجينوم لتعديل الخط الجرثومي البشري، فإن هذا يعني أن هناك عديدا من القضايا التقنية وكذلك الأخلاقية التي ينبغي

مناقشتها فيما يخص تقنيات مثل «كريسبر/ كاس9». وهذا الأمر سننظر فيه في الفصل الختامي، ولكن قبل أن نفعل ذلك، دعونا نفكر، في الفصل التاسع، في نهج لإعادة تصميم الحياة تكون له آثار عملية فورية أقل، ولكن على المدى الطويل، قد يكون له تأثير أكبر في الإنسانية جمعاء.

9

الحياة كآلة

«في حين أن إنشاء كائنات ذات شيفرات جينية محولة بالكامل اقتصر حتى الآن على البكتيريا، فإن النجاح في هذا المجال يطرح تساؤلا عما إذا كان من الممكن تطبيق هذا النهج على النباتات أو الحيوانات الأكثر تعقيدا»

نهر ريو تينتو Rio Tinto في الأندلس بإسبانيا من أغرب الأنهار على وجه الأرض. فبالقرب من منبعه في أعماق جبال سييرا مورينا Sierra Morena، تكتسب المياه لونا قرمزيا غامقا يجعلها تبدو أقرب إلى مشروب سانغريا sangria المصنوع من فينو تينتو المَحلي منها إلى الماء. ولكن بسبب شدة حمضيتها (حيث الأس الهيدروجيني pH أقل من 2) والتركيز العالي للمعادن الثقيلة الذائبة فيها، فمن غير المستحسن السباحة في هذه المياه، فضلا عن شربها[1] . الأحمر هو مجرد أحد ألوان المجاري المائية في هذه المنطقة؛ فالمجاري الأخرى تأتي بدرجات غامقة من اللون البرتقالي أو الأخضر الزمردي. ترجع هذه الألوان الغريبة إلى التركيز الهائل للخامات المعدنية في هذه المنطقة، وهي ميزة جذبت

المنقبين إلى هذه المنطقة منذ العصور القديمة. وفقا للأسطورة، هذا هو موقع مناجم الملك سليمان الأسطورية[2]. بيد أن الأكثر دقة تاريخيا هو أن الموجات المتتالية من الإغريقيين والقرطاجنيين والرومان جاءت إلى هذه المنطقة للتنقيب عن الحديد والنحاس والفضة[3].

كان الرومان على وجه الخصوص يستخرجون الفضة هنا على نطاق صناعي، مستخدمين رقيقا يعيشون في ظروف مروعة، يبنون نواعير المياه تحت الأرض فتضخ المياه إلى الأعلى من عمق 100 متر لإبقاء المناجم جافة. لاحقا، في القرن التاسع عشر، كان التلوث الناجم عن مناجم النحاس والكبريت - التي تديرها شركة ريو تينتو للتنقيب Rio Tinto Mining Company المملوكة لبريطانيا - سيئا جدا إلى درجة أن السكان المحليين تظاهروا في العام 1888 ضد هذه الشركة، فيما وصف بأنه أول احتجاجٍ إيكولوجي[4]. وفي رد وحشي على هذا الاحتجاج، قتلت القوات المسلحة - التي أُحضِرت لقمع الانتفاضة – 200 من المتظاهرين العزل. غير أن شركة التنقيب في ذلك الوقت كانت من القوة بمكان إلى درجة أن المسؤولين عن هذه المذبحة لم يعاقبوا قط؛ بل الواقع أن الأحداث مرت من دون حتى أن يُبلَّغ عنها في الصحف الإسبانية[5].

أما اليوم، فلم تعد عمليات التنقيب حول ريو تينتو كما كانت في السابق، وذلك بسبب المنافسة من أجزاء أخرى من العالم. وإذا كنت تزور هذه المنطقة الآن، فمن المرجح أن تصطدم بالسياح الذين ينجذبون إلى المناظر الطبيعية الغريبة أو للتعرف إلى تاريخ المناجم أكثر من عمال المناجم الفعليين. ولكن في هذه الأيام هناك نوع آخر من زوار ريو تينتو أيضا؛ وهم علماء الأحياء المفتونون بأشكال الحياة غير العادية[6]. فهذه المنطقة معروفة أيضا بالكائنات الدقيقة المحبة للظروف القصوى extremophiles، وهو الاسم الذي يُطلق على الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش في أكثر الظروف قسوة على الأرض. والاهتمام بهذه الكائنات الحية الدقيقة كبير إلى درجة أن الإدارة الوطنية للملاحة الجوية والفضاء الأمريكية National Aeronautics and Space Administration (اختصارا: ناسا NASA) قد أطلقت مشروعا يسمى أبحاث المريخ في البيولوجيا الفلكية والتجربة التكنولوجية Mars Astrobiology Research and Technology Experiment، على أساس أنه في

حالة وجود حياة على المريخ، فقد تكون لها سمات مشتركة مع أشكال الحياة التي تزدهر في تربة هذه المنطقة الغنية بالحديد التي تشبه تلك الموجودة على الكوكب الأحمر. وفي سياق تبريرها لهذا الاهتمام، تقول كارول ستوكر Carol Stoker، قائدة المشروع، إن «منطقة ريو تينتو تحاكي إلى حد كبير البحث عن الحياة في الماء السائل في أعماق باطن سطح المريخ»[7].

الحياة عند الحدود القصوى

في حين أن نهر ريو تينتو هو مثال مبهر على البيئة المتطرفة التي تحتضن مجموعة متنوعة من الكائنات الحية الدقيقة المتآلفة مع الظروف القاسية، فإنه ليس المكان الوحيد الذي يتمتع بهذه المواصفات. نحن نعلم الآن أن تنوعا غنيا من أشكال الحياة هذه يوجد في أماكن مختلفة مثل الينابيع الساخنة التي تغلي في منتزه يلوستون Yellowstone Park أو القفار المتجمدة في القارة القطبية الجنوبية[8]. ولعل الأمر الأكثر إثارة للدهشة هو اكتشاف أن الحياة موجودة في هذه البيئات، ليس فقط من دون مواجهة أي تحديات، بل يبدو أن هذه المواقع ببساطة تعج بالكائنات الحية الدقيقة. على سبيل المثال، في يونيو 2015، توصلت دراسة بقيادة ستيفن تشاون Steven Chown من جامعة موناش Monash University في ملبورن بأستراليا إلى أن الأصقاع الجليدية للقارة القطبية الجنوبية تزخر بأشكال الحياة على نحو غير متوقع. يقول: «يعتقد معظم الناس أن هذه القارة عبارة عن قفار جليدية شاسعة. لكن هذا ببساطة ليس صحيحا. هناك كثير من التنوع البيولوجي في الواقع، وخاصة من حيث الكائنات الحية الدقيقة»[9].

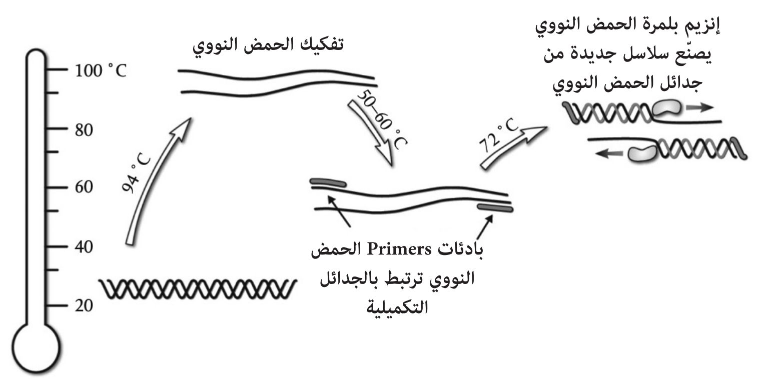
في غضون ذلك، تشير دراسة أجرتها فيليبا ستودارد Philippa Stoddard ومارك براندون Mark Brandon - وزملاؤهما من جامعة ييل - إلى أن المنطقة التي تتوافر فيها شروط الحياة على الأرض قد تكون أعمق بكثير مما كان متوقعا في السابق[10]. فالبكتيريا تفصح عن وجودها بمزيج محدد من نظائر الكربون carbon isotopes ذات الوزن الجزيئي الأخف، والمُشتقة من الميثان methane الذي تفرزه هذه الكائنات الدقيقة، وقد حدد الباحثون في جامعة ييل مثل هذه العلامات الدالة عليها من عينات الصخور التي كانت ذات يوم على عمق يصل إلى 19 كيلومترا تحت

سطح الأرض. تقول ستودارد «هذه حقا بمنزلة الإشارات الضوئية التي لا تُلاحظ إلا عندما تكون لديك عمليات بيولوجية»[11]. ثم تضيف: «إذا افترضنا أن البيانات المتوافرة لدينا صحيحة، فإن هذا يوسع من فهمنا لمدى المحيط الحيوي biosphere للأرض»[12].

هناك مزيد من الأدلة المباشرة التي قدمها مارك ليفر Mark Lever - وزملاؤه في جامعة آرهوس Aarhus University بالدنمارك - والتي توافرت من خلال الحفر العميق في القشرة الأرضية في قاع المحيط وإجراء تحليل للحمض النووي وللعمليات الاستقلابية في العينات المأخوذة. أظهر هذا أن البكتيريا تعيش بالتأكيد على عمق 1.6 كيلومتر تحت قاع البحر[13]. يقول ليفر: «كنا نعثر على بكتيريا حية في القشرة الأرضية تحت سطح البحر، كلما تعمقنا في الحفر. نحن نتحدث عن نظام إيكولوجي ضخم في الصخور أسفل قاع البحر». وهذا يعني أن العالم الحي الذي نعرفه على سطح الأرض قد لا يمثل سوى جزء بسيط من إجمالي هذا العالم. لكن كيف تعيش هذه الميكروبات في الأعماق؟ إن الضوء أساسي لمعظم أشكال الحياة لأنه يحفز عملية البناء الضوئي، التي تحول الطاقةَ الشمسية إلى جزيئات عضوية. في أعماق القشرة الأرضية، لا يوجد ضوء. بدلا من ذلك، تستخدم البكتيريا في هذا العمق عملية تُسمى التخليق الكيميائي chemosynthesis، والتي تسمح لها باستخراج الطاقة من الصخور نفسها. يقول ليفر: «تتغذى البكتيريا على المواد الكيميائية التي تُطلَق عندما يتسرب الماء عبر الصخور. إذ تحتوي الصخور على أيونات الحديد التي يمكن أن تتفاعل مع مياه البحر وتنتج الهيدروجين، والذي يمكن أن تستخدمه البكتيريا بدورها مصدرا للطاقة لإنتاج المواد العضوية التي تتغذى بها»[14].

ودراسة البكتيريا المحبة للظروف القصوى مهمة ليس فقط لأنها تكشف عن التنوع الرائع للحياة على الأرض، ولكن أيضا بسبب الفائدة العملية المحتملة لمثل هذه الكائنات الحية الدقيقة. أحد الاستخدامات الأكثر شهرة لهذا النوع من البكتيريا هو ما يُسمى بـ «تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل» polymerase chain reaction (اختصارا PCR) الذي اخترعه كاري موليس في العام 1984[15]. وهذا التفاعل عبارة عن طريقة لتضخيم نسخة واحدة أو بضع نسخ من جزء من الحمض النووي أضعافا مضاعفة، وتوليد بين آلاف وملايين النسخ من تسلسل معين من

الحمض النووي. وتتراوح استخداماته من اكتشاف الطفرات في الجينات البشرية، بما في ذلك تلك الموجودة في أجنة التلقيح الاصطناعي، إلى تحليل الطب الشرعي لمسرح الجريمة، والتعرف على الصلات الأسرية بين المومياوات المصرية[16]. ادعى موليس أن فكرة تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل خطرت له خلال رحلة في وقت متأخر من الليل عبر جبال كاليفورنيا مع صديقة. يقول: «كنت أقود السيارة وأقلب الأفكار وفجأة تراءت لي. لقد رأيت تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل واضحا كأنه مكتوب على لوح في رأسي، لذلك توقفت وبدأت في الكتابة»[17]. ويتذكر موليس أن صديقته كانت نائمة ولكنها استيقظت و«اعترضت على التأخير والإضاءة وهي تترنح من النعاس، لكنني هتفت بحماس بأنني اكتشفت شيئا رائعا. بيد أن ذلك لم يثر إعجابها وعادت إلى النوم»[18].



الشكل (1-9): المراحل الثلاث التي تعتمد على درجة الحرارة في دورة تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل

حينها، كان موليس يعمل في شركة صغيرة للتكنولوجيا الحيوية تسمى «سيتوس» Cetus، وبعد كثير من المُحاججة، أقنعهم بأهمية اكتشافه. كان من حُسن حظهم أنهم استمعوا أخيرا إليه، لأن شركة «سيتوس» باعت براءة اختراع تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل إلى هوفمان-لاروش Hoffman-La Roche مقابل 300 مليون دولار، وهو أكبر مبلغ دُفِع نظير براءة اختراع. وكل ما حصل عليه موليس كان مكافأة قدرها 10 آلاف دولار. غير أنه حصل على جائزة نوبل للعام 1993 على اكتشافه[19].

هناك ثلاث خطوات حساسة لدرجة الحرارة في تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل (انظر الشكل 1-9)[20]. أولا، يوضع «قالب» الحمض النووي الذي يحتوي على

التسلسل المطلوب تضخيمه في حاضنة عند 94°س لكسر الروابط التي تربط جديلتا اللولب المزدوج إحداهما بالأخرى.

بعدها تُبرَّد العينة إلى نحو 50-60°س، مما يسمح بتضخيم اثنين من «بادئات» Primers الحمض النووي – وهما سلسلتان قصيرتان من الحمض النووي تتطابقان مع السلسلتين الموجودتين في بداية ونهاية المنطقة المراد تضخيمها - لترتبطا بالتسلسلات المكملة لهما في الجديلتين المنفصلتين لقالب الحمض النووي. بعد ذلك تُرفع درجة الحرارة إلى 72°س، مما يسمح لإنزيم بلمرة الحمض النووي، أي الإنزيم الذي ينسخ الحمض النووي، بتكوين جديلة جديدة بين هاتين البادئتين. وأخيرا، تُرفع درجة الحرارة إلى 94°س وتبدأ العملية مرة أخرى. عادة، سيمر تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل في نحو 30 دورة من هذا القبيل، كلها في الأنبوب البلاستيكي نفسه، على جهاز يسمى المدور الحراري thermal cycler الذي يغير درجة حرارته بسرعة. ولكن أحد الجوانب المهمة أيضا في تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل هو أن إنزيم بلمرة الحمض النووي المستخدم ليس النوع المعتاد المأخوذ من البكتيريا إي. كولاي، إذ إن هذا الإنزيم سرعان ما يفقد نشاطه فوق 37°س، وهي درجة الحرارة العادية لمثل هذه البكتيريا التي تعيش في بيئات معينة مثل قناة الإنسان الهضمية. بدلا من ذلك، يأتي إنزيم البلمرة هذا من نوع بكتيري مقاوم للحرارة يسمى «ثيرموس أكواتيكوس» Thermus aquaticus يعيش في الينابيع الساخنة التي تغلي في متنزه يلوستون[21].

ينطوي تفاعل إنزيم البلمرة المتسلسل على استخدام بروتين واحد محدد جدا من البكتيريا المحبة للحرارة thermophilic bacterium، ولكن هل تتمتع الكائنات المحبة للظروف القصوى أيضا بأهمية عملية أكثر عمومية؟ من المؤكد أن بيتر غوليشين Peter Golyshin من جامعة بانغور Bangor University - الذي يدرس أشكال الحياة هذه - يعتقد ذلك. إذ يقول: «غالبا ما يجري التخليق الكيميائي في ظروف قصوى بدرجات حرارة عالية وضغوط عالية وتركيزات عالية من المذيبات. ونتوقع أن محفزات الإنزيمات enzyme catalysts التي تنتجها الميكروبات التي تعيش في بيئات متطرفة يمكن استخدامها في هذه العمليات الصناعية»[22]. مع الأسف، ثبتت صعوبة استزراع عديد من الكائنات الدقيقة المحبة للظروف القصوى

في المختبر باستخدام تقنيات ميكروبية مجربة وموثوقة. قد يكون هذا بسبب أن وسائط الاستزراع culture media القياسية – وهي عبارة عن هلام غني بالمغذيات تنمو عليه البكتيريا في المختبر - لا تحتوي على جميع الميكروبات الأخرى التي تعيش في بيئتها الطبيعية. ويبدو أن البكتيريا المتطرفة تعتمد جزئيا على المنتجات الثانوية الأيضية للأنواع الميكروبية الأخرى التي تزدهر في بيئتهما المشتركة.

وفقا لغوليشين، فإن إحدى الطرق للتغلب على هذه المشكلة هي «بدلا من محاولة استزراع الميكروبات بالطريقة المعتادة، يمكننا فقط حصاد حمضها النووي، والتعبير عن جيناتها في مضيفات بديلة surrogate hosts مثل الخميرة أو إي. كولاي، واستخدام الركائز substrates لمعرفة ما إذا كانت تحولها بفاعلية أم لا»[23]. يوجد أكبر تنوع للكائنات المحبة للظروف القصوى في البحر، مثلا بالقرب من الفوهات البركانية الحرارية المائية Hydrothermal Volcanic vents بالقرب من جزيرة ميلوس Milos في اليونان. بدأ محمد جبار Mohamed Jebbar - من جامعة بريست University of Brest بفرنسا – بجمع الكائنات الحية الدقيقة من هذه الفوهات. يقول: «متوسط عمق قاع البحر العميق هو 3800 متر، لذا فنحن بحاجة إلى تقنية كبيرة ومتطورة جدا لاستكشاف هذه المناطق النائية»[24]. بيد أن الفوائد العملية المحتملة ضخمة، فالإنزيمات المستخلصة من مثل هذه الكائنات الدقيقة قد تكون مفيدة في تكسير المواد الصلبة مثل سيليولوز النباتات والنفايات الزراعية أو الحضرية لصنع الوقود الحيوي. ومن الفوائد المحتملة الأخرى للكائنات المحبة للظروف القصوى هو استخدامها كمحفزات حيوية biocatalysts لتفتيت الأورام السرطانية.

يعتمد البحث عن كائنات دقيقة محبة للظروف القصوى على فكرة أنه من بين التنوع الكبير في الطبيعة ستكون هناك أشكال حياة غير عادية بخصائص بيولوجية يمكن تسخيرها للأغراض الصناعية أو الطبية. ففي النهاية هناك سابقة وسط التنوع الواسع للمضادات الحيوية التي تعتبر حيوية جدا للطب الحديث[25]. عادة ما تكون هذه المضادات الحيوية منتجات طبيعية تولدها الكائنات الحية الدقيقة. قد يبدو من الغريب أن البكتيريا نفسها تنتج هذه المواد القاتلة المضادة للبكتيريا، لكنها تفعل ذلك للتغلب على الأنواع البكتيرية الأخرى التي تتنافس معها على

الموارد. باستخدام المضادات الحيوية، تمكنا من شن حرب على البكتيريا الضارة، ومن ثم إحداث ثورة في علاج العدوى وتوفير إجراء وقائي رئيس لتقليل العدوى في أثناء الجراحة. مع الأسف، كما رأينا في الفصل السابع، هذه حرب تعمل في كلا الاتجاهين، إذ طورت البكتيريا طرقا لتعطيل عمل المضادات الحيوية، مما أدى إلى زيادة مقاومة عديد من البكتيريا الضارة للمضادات الحيوية. ونحن اليوم بحاجة ماسة إلى مضادات حيوية جديدة.

والتربة العادية هي من أغنى المصادر المحتملة للمضادات الحيوية الجديدة: إذ يحتوي غرام واحد من التربة على بكتيريا أكثر من عدد البشر الموجودين على كوكب الأرض[26]. وقد أعاقت صعوبات زراعة بكتيريا التربة في المختبر الاستفادة من إمكاناتها كمضادات حيوية. لكن أخيرا طور فريق كيم لويس Kim Lewis - من جامعة نورث إيسترن Northeastern University، في بوسطن – «فندقا للتربة» soil hotel يعيد تكوين كيمياء التربة لسكانها من البكتيريا[27]. وتمكن الفريق من تحديد 25 نوعا جديدا من المضادات الحيوية. أحدها، واسمه تيكسوباكتين teixobactin، يقتل بعض البكتيريا بسرعة مثل المضادات الحيوية المعروفة؛ كما عالج أيضا فئران التجارب التي تعاني عدوى بكتيرية ومن دون أي آثار جانبية سامة[28]. تعليقا على الدراسة، يقول مارك وولهاوس Mark Woolhouse من جامعة إدنبرة: «أي تقرير عن مضاد حيوي جديد هو أمر مبشر بالخير، ولكن أكثر ما يثير حماسي بشأن [هذا البحث] هو الاحتمال المدهش أن هذا الاكتشاف هو مجرد قمة الجبل الجليدي... قد نجد مزيدا، وربما أكثر بكثير، من المضادات الحيوية باستخدام هذه التقنيات الحديثة»[29].

وهكذا فإن قاع المحيط والأرض التي نسير عليها يحتويان على إمكانات كبيرة. مع ذلك هناك عدد متزايد من العلماء الذين لا يكتفون باستخدام أشكال الحياة الحالية ولكنهم يعتقدون أن الوقت قد حان الآن لتصميم أشكال جديدة تماما. لذا، بينما يُحدث تحرير الجينوم ثورة في الهندسة الوراثية للأنواع الحية الموجودة، فإن «علم الأحياء الاصطناعية» Synthetic biology إلى المضي قدما وإعادة تصميم الحياة من الصفر.

كود الحياة التخليقية

أحد رواد هذا النهج هو كريغ فينتر، الذي قاد أحد الفرق التي قامت بسلسلة الجينوم البشري لأول مرة. منذ ذلك الحين، ترأس فينتر عديدا من مشاريع التكنولوجيا الحيوية، مثل مشروع تطوير الخنازير محررة الجينوم لنقل الأعضاء بين الأنواع المذكور في الفصل الخامس. ولكن أحد اهتماماته الأساسية هو البيولوجيا التخليقية. وفي العام 2010 أعلن فينتر أنه هو وزملاءه ابتكروا أول شكل من أشكال الحياة التخليقية في العالم، بعد مشروع كلف 40 مليون دولار وشارك فيه 20 عالما عملوا فيه أكثر من عقد[30]. من المؤكد أنه كان عملا غير عادي، إذ أخذ فريق فينتر التسلسل الجينومي الكامل لبكتيريا حقيقية - مايكوبلازما مايكويديس Mycoplasma mycoides - وأعاد تخليقها من الصفر باستخدام المواد الكيميائية المخبرية. ثم أدخلوا هذا الجينوم في خلية بكتيرية استُئصِل جينومها. وفي النهاية أظهر الباحثون أن هذا الجينوم الاصطناعي يمكنه مكاثرة نفسه والخلية عبر الأجيال اللاحقة. فضلا عن ذلك، أضاف الباحثون تسلسلات إضافية كانت بمنزلة «علامات مائية» watermarks تثبت أنهم هم من ابتكروا هذا الشكل الجديد للحياة.

هذا، وتختلف الآراء بشأن مدى إمكانية اعتبار هذا الابتكار مستحدثا. إذ يعتقد جوليان سافيوليسكو Julian Savulescu، عالِم الأخلاق الحيوية بجامعة أكسفورد، أن «فينتر يفتح مصراع أعمق باب في تاريخ البشرية، أي خلق حياة اصطناعية ما كان لها أبدا أن توجد بشكل طبيعي»[31]. غير أن البعض الآخر يتخذون موقفا ناقدا، حيث يشيرون إلى أنه من أجل خلق حياة اصطناعية حقا، سيحتاج فريق فينتر إلى الاضطلاع بأكثر من مجرد نسخ جينوم طبيعي موجود، إذ إن هذا الأمر يتطلب منهم أيضا تخليق جدار الخلية البكتيرية وغشائها ومحتوياتها السيتوبلازمية[32].

في حين أن الانتقاد القائل إن البكتيريا هي أكثر بكثير من مجرد مجموع جينومها هو في محله، فإنه من المهم أن ندرك أن هدف فينتر وزملائه على المدى الطويل كان دائما أكثر من مجرد إعادة توليف اصطناعي لجينوم بكتيري موجود وإظهار إمكانية تكاثره عبر الأجيال في غلاف مُفرغ من بكتيريا أخرى. كان من المفترض أن تكون هذه هي المرحلة الأولى ضمن خطة لتفكيك الحياة إلى مقوماتها الأساسية، بحيث يمكن إضافة عناصر جينومية جديدة تماما. أو، كما قال فينتر نفسه «بمجرد

أن نحصل على الهيكل الأساسي، يمكننا إضافة أي شيء آخر إليه»[33]. وينبغي التعرف على هذا الجينوم الأساسي قبل أن يُبنى - وفي أغسطس 2015 تمكن فريق بقيادة برنارد بالسون Bernhard Palsson - من جامعة كاليفورنيا، سان دييغو - من القيام بذلك بالضبط[34].

أخذ فريق بالسون أنواعا بكتيرية مختلفة ذات جينومات مختلفة ونمذجوا نموها في مجموعة متنوعة من البيئات، بمتطلبات غذائية مختلفة. وفقا للباحثين، فإن هذا «يجبر الخلية على استخدام مجموعة واسعة من مساراتها البيوكيميائية. ومن خلال تحديد تلك الجينات التي عُبِّر عنها في جميع ظروف المحاكاة، نختار تلك التي تُستخدم بغض النظر عن توافر المغذيات»[35]. وكانت النتيجة النهائية مجموعة من الجينات والتفاعلات والعمليات التي تتطلبها البكتيريا عالميا. هذا التحديد الاختزالي سيؤدي دورا رئيسا في إنشاء بكتيريا اصطناعية مفيدة في المستقبل، وفقا للورانس يانغ Laurence Yang، الباحث المشارك في الدراسة، لأنه «من خلال تحديد المجموعة الحيوية من الجينات والوظائف التي يجب أن تكون دائما موجودة في الخلية لاستمرار الحياة، يمكننا أن نبدأ في إدراك طرق جديدة لهندسة خلية بهدف تحسين إنتاج المنتج المطلوب من دون التضحية بصحة الخلية»[36]. بالطبع، يتمثل السؤال الرئيس الآن في تحديد العناصر المستحدثة التي تجب إضافتها إلى «الهيكل الأساسي» لفينتر لتوفير وظائف جديدة مفيدة.

هذا، ولا يقتصر الأمر على البكتيريا التي لها استخدامات محتملة في الصناعة والطب. غير أن الخلايا البشرية تختلف عن البكتيريا في أن جينوماتنا مُحتواة داخل نواة، أي البُنية المُحددة بغشاء يفصل الحمض النووي عن السيتوبلازم. ووجود نواة هو سمة لما يسمى «حقيقيات النوى» eukaryotes، على العكس من البكتيريا «بدائيات النوى» prokaryotes. جميع الكائنات الحية المعقدة متعددة الخلايا هي حقيقيات النوى، ولكن هناك أيضا حقيقيات نوى أحادية الخلية، وأشهرها الخميرة. ذكرت في الفصل الأول أن أحد الجوانب الرئيسة للثورة الزراعية التي بدأت قبل 12 ألف عام كان زراعة المحاصيل في موقع ثابت وتدجين الحيوانات البرية لإنتاج اللحوم. لكن الخميرة البسيطة كان لها أيضا تأثير كبير في المجتمع في هذا الوقت، فقد استخدمت لإنتاج الشراب والخبز المخمر.

على الرغم أن الخميرة لاتزال مركزية للتخمير والخبز اليوم، فإن لها أيضا استخدامات مهمة في التكنولوجيا الحيوية. هذا لأنه على الرغم من كل فائدة البكتيريا في العمليات الطبية الحيوية مثل إنتاج الأنسولين البشري، فإن الاختلافات بين بدائيات النوى وحقيقيات النوى في كيفية تعديل البروتينات في الخلية بعد توليفها تعني أنه في بعض الأحيان يكون ذلك ممكنا فقط لإنتاج بروتينات نشطة بيولوجيا للاستخدام الطبي في حقيقيات النوى. لذلك هناك اهتمام بحثي في إنتاج ليس فقط البكتيريا الاصطناعية بل أيضا مكافئاتها الاصطناعية في الخميرة. وقد تحققت خطوة مهمة نحو هذا الهدف أخيرا عندما خلق فريق بقيادة جيف بوك Jef Boeke من جامعة نيويورك New York University كروموسوم الخميرة من المواد الكيميائية في المختبر[37]. تحتوي خلية الخميرة على 16 كروموسوما، وذلك بخلاف الخلية البشرية التي تحتوي على 23 زوجا من الكروموسومات، ثم اضطلع فريق بوك بتخليق الكروموسوم 9. ولكن على عكس جهود فينتر، التي أثمرت إنشاء نسخة طبق الأصل من جينوم «مايكوبلازما مايكويديس» Mycoplasma mycoides - باستثناء «العلامات المائية» الجينية المذكورة أعلاه - فقد قرر بوك تبسيط جينوم الخميرة الاصطناعية. تم ذلك باستبعاد الأجزاء «عديمة القيمة» من الكروموسوم، والتي يُعتقد أنها غير مهمة لوظيفة الخميرة، مثل عناصر الحمض النووي المتكررة و«الإنترونات» introns التي تتخلل جينات حقيقيات النوى[38].

ولما كان هناك نقاش محتدم حاليا بشأن ما إذا كانت بعض المناطق الجينومية المصنفة على أنها «عديمة القيمة» غير مجدية كما كان يُعتقد، فقد كانت هذه طريقة مهمة لاختبار هذه العناصر في الخميرة. ومن السمات المبتكرة الأخرى للمشروع طبيعة الفريق الذي جُمِّع لتخليق كروموسوم الخميرة. نظر بوك في البداية في مقدار التكلفة التي ستدفعها الشركة لتوليف أجزاء من الكروموسوم، لكن السعر المحدد كان باهظا جدا إلى درجة أنه قرر تجربة طريقة أقل تكلفة بكثير. تضمن ذلك تقديم المشروع كدورة تعليمية بشأن «بناء الجينوم» للطلبة الجامعيين في جامعة جونز هوبكنز[39]. وبالفعل، صنع كل طالب قطعته الخاصة من الكروموسوم، والتي تضمنت ربط قطع قصيرة من الحمض النووي - المُولدة باستخدام آلة تخليق الحمض النووي - لتشكيل قطع أكبر فأكبر. في النهاية نتج عن

ذلك كروموسوم اصطناعي بالكامل. وكمكافأة على جهودهم، أُدرجت أسماء عديد من هؤلاء الطلبة كمؤلفين مشاركين في الورقة البحثية التي تصف هذا التخليق والمنشورة في مجلة «ساينس» في مارس 2014.

بعد تصنيع هذا الكروموسوم المُبسط، أدخله فريق بوك في خلية خميرة أزيل منها الكروموسوم 9. وبغض النظر عن الطبيعة المُغايرة للبديل، فقد نمت خلايا الخميرة التي تحتوي على الكروموسوم الاصطناعي كأنها خميرة طبيعية. يقول بوك: «المدهش في الأمر هو أن هناك أكثر من 50 ألف زوج أساسي حُذِفت أو أُدخِلت أو غُيِّرت في ذلك الكروموسوم المكون من 250 ألف زوج من القواعد النيتروجينية، ومع ذلك فهو يعمل. وهذه نتيجة مدهشة»[40]. لكن بناء كروموسوم خميرة اصطناعي واحد هو مجرد بداية لهذا المشروع. إذ يجند بوك الآن المتعاونين - بما في ذلك الطلبة الجامعيون - من جميع أنحاء العالم لتجميع نسخ مبسطة من الكروموسومات الخمسة عشر الأخرى، ومن ثم جينوم الخميرة بأكمله. الهدف هو استكمال النسخ الاصطناعية لجميع الكروموسومات بحلول العام 2017 وتجميع الجينوم بأكمله في خلية خميرة خلال العامين التاليين. أحد المتعاونين في هذا الجهد هو توم إليس Tom Ellis، من جامعة إمبريال كوليدج لندن، والذي يستخدم الآن نهجا مشابها لنهج بوك لتخليق كروموسوم الخميرة 11. ويرى إليس أن هذا الإجراء هو رد على البيولوجيا التخليقية الصناعية باهظة الثمن. ويقول «هذا يدل على أن الرد الأكاديمي مفتوح المصدر على ما فعله فينتر هو: دعونا نستعن ببعض المختبرات والطلبة الجامعيين، وسيمكنهم تحقيق الأمر نفسه»[41].

في المحصلة يرى بوك أن إنشاء خلية خميرة بجينوم اصطناعي بالكامل ما هو إلا طريقة لاختبار ما هو ضروري في هذا الجينوم وأي سمات جديدة جذابة يمكن إضافتها من دون تعطيل نشاط الخلية ككل. وبالفعل، فإن الثناء على المشروع وهذا الهدف جاء أيضا من فينتر وزملائه، الذين قالوا: «هذا العمل ليس إلا مقدمة، وهو يوضح جدوى إعادة بناء أو تبسيط مكثف للكروموسومات الأخرى»[42]. أحد العلماء الآخرين الذين يعملون من أجل مثل هذا الهدف هو ماثيو تشانغ Matthew Chang من جامعة سنغافورة الوطنية National University of Singapore. لقد تولى تشانغ وفريقه مهمة إنشاء نسخة اصطناعية من كروموسوم

الخميرة 15. ويقول: «الفرضية الأساسية هي اختزال حجم الكروموسومات إلى مستوى الضروريات فقط، وإدخال عناصر مختارة ستسمح بهندسة التصميم وتطور الجينوم»[43]. وتتمثل الفكرة الأساسية المهمة لمثل هذا المشروع في أنه يمكن تقسيم الجينوم إلى أجزاء مكونة لها أطلق عليها «اللبِنات البيولوجية» BioBricks[44]. ومثلما يمكن تركيب قطع الليغو معا لصنع مجموعة متنوعة من التركيبات المعقدة، فإن هذه اللبِنات البيولوجية، التي تشتمل على مجموعات الحمض النووي المُرمزة للبروتين وأيضا على محفزات ومعززات ومناطق تنظيمية أخرى، يمكن تجميعها معا لإنشاء جينومات جديدة، ومن ثم بناء الأساس الجيني لأنواع جديدة تماما من أشكال الحياة[45].

أحد الأسئلة المهمة هو ماذا يمكن أن تكون التطبيقات العملية لخلايا الخميرة الاصطناعية. تشمل الاحتمالات هندسة الخميرة لصنع أنواع جديدة من المضادات الحيوية أو الأدوية أو المواد الغذائية أو المواد الجديدة لصنع الملابس أو للبناء. لكن بوك يعتقد أنه لايزال يتعين على عديد من العلماء والتقنيين أن يفهموا الإمكانات الحقيقية لكيفية استخدام أشكال الحياة الاصطناعية هذه. إذ يقول: «تقريبا، إنها تقنية سابقة لعصرها». وعندما يعقد ندوات، عادة ما يسأل بوك الجمهور «يمكنني إنشاء أي شيء وجعله يصل إلى مليون قاعدة، فما الذي يجب أن أقوم به ولماذا؟» ولكن، وفقا لما يقوله، من المدهش أن قلة من الناس يرغبون في تقديم مقترحات. وهو يرى «إن هذا الموضوع يقع خارج الحدود التي يرتاح الناس في التفكير فيها بهذه الطريقة»[46].

مخترقو شيفرات بيولوجية في هاكني

في حين أن عديدا من الناس قد يفتقرون إلى المعرفة أو الثقة لاقتراح استخدامات جديدة محتملة للبيولوجيا التخليقية، فإن هذا آخذ في التغير في حال تمكنت حركة صغيرة ولكنها متنامية من «المخترقين البيولوجيين» biohackers من تحقيق ما تسعى إليه. على الرغم من أن صفة «مخترق» غالبا ما تكون لها دلالات سلبية، مما يشير إلى شخص يخرِّب أو يسرق المعلومات من حاسوب فرد أو مؤسسة، فإن المعنى الأصلي للكلمة هو شخص يتلاعب بالتكنولوجيا لصنع الأشياء أو إعادة

توظيفها. ويلعب المخترقون البيولوجيون بالتكنولوجيا الحيوية في أوقات فراغهم بهدف تخليق أشكال حياة جديدة كجزء من حركة بيولوجيا الهواة do-it-yourself bilogy الجديدة (اختصارا DIYbio)[47]. هذا، ويعتقد كاثال غارفي Cathal Garvey - وهو مخترق بيولوجي مقيم في دبلن - «أن الاختراق البيولوجي، أو حركة بيولوجيا الهواة، هي بالتأكيد واحدة من أكثر الحركات الثقافية الفرعية نشاطا اليوم»[48]. ويدفع العضو الملتحق بهذه الحركة رسوما شهرية منخفضة للمساهمة في مصاريف الإيجار والكواشف الكيميائية والمعدات لتغطية تكاليف مختبر مشترك، يتيح استخدامه لأي شخص مهتم بالتكنولوجيا الحيوية[49].

في العام 2010 لم يكن هناك سوى عدد قليل من مجموعات المخترقين البيولوجيين في جميع أنحاء العالم، ولكن بحلول العام 2016 أصبح هناك أكثر من 70 مجموعة، بعضها في الولايات المتحدة الأمريكية وبعضها الآخر في أوروبا وكندا وأستراليا وأمريكا الجنوبية وآسيا[50]. إحدى مجموعات المخترقين البيولوجيين، ومقرها في لندن، تعمل في مختبر يسمى «بيوهاكسبيس» Biohackspace، ومن الطريف أنه يقع في منطقة يتوافق اسمها مع اسمه، وهي منطقة هاكني Hackney[51]. في مارس في العام 2015 وافق مدير إدارة خدمات الصحة والسلامة في المملكة المتحدة، أو اختصارا: الإدارة HSE، على تسجيل مختبر «بيوهاكسبيس» كـ «مركز هندسة وراثية الرقم 3266» (GMCenter 3266) - وهو أول مختبر في بريطانيا يسمح لأي شخص بتجربة الهندسة الوراثية. يتألف «بيوهاكسبيس» من نحو 20 عضوا منتسبا من خلفيات متنوعة، لكن قليلا منهم حصل على تدريب علمي نظامي[52]. وتتنوع المشاريع في بيوهاكسبيس من توليد بكتيريا معدلة وراثيا إلى إنشاء أشكال جديدة من الفن.

وهناك مجموعة أخرى من المخترقين البيولوجيين، واسمها «بيوكيوريوس» BioCurious، في سانيفيل، كاليفورنيا. كسائر المخترقين البيولوجيين الآخرين، فإن أعضاءها متحمسون للإمكانيات التي توفرها تقنية «كريسبر/كاس9»، ليس لكونها دقيقة فقط، بل أيضا لأنها سريعة جدا ورخيصة وسهلة الاستخدام، مما يجعلها مثالية لهواة التكنولوجيا الحيوية. أحد أعضاء «بيوكيوريوس»، يوهان سوسا Johan Sosa - وهو مستشار تكنولوجيا المعلومات IT - يستخدم بالفعل تقنية تحرير

الجينوم. يقول: «ننشئ حاليا الحمض الريبي الدليل الذي سنستخدمه لتعديل جينوم الخميرة»[53]. سيكون أحد استخدامات هذه التقنية في مشروع «الجبن النباتي الحقيقي» Real Vegan Cheese، الذي يهدف إلى تعديل خميرة الخباز بحيث تنتج بروتينات الحليب.

على الرغم من إدارتها من قبل هواة، فإن مجموعات المخترقين البيولوجيين غالبا ما تطلب المشورة من علماء الأحياء المحترفين. على سبيل المثال، قدم دارين نيزبيث Darren Nesbeth - المتخصص في البيولوجيا التخليقية من جامعة يونيفيرسيتي كوليدج لندن - المشورة لأعضاء بيوهاكسبيس بشأن قضايا الصحة والسلامة. ويقول: «لقد حصلوا الآن على ترخيص من إدارة خدمات الصحة والسلامة لإجراء تعديل جيني، الأمر الذي يتطلب أن يكون لديهم لجنة من الأفراد المتخصصين بشؤون السلامة. وقد وضعوا إطار عمل وإرشاد يعادل ما هو مطبق في الجامعة»[54]. على الرغم من هذه الضمانات، ربما ليس من المفاجئ أن حركة المخترقين البيولوجيين قد جذبت انتباه أجهزة الأمن. فقد تواصل مكتب التحقيقات الفدرالي ووزارة الدفاع الأمريكية بالفعل مع مجموعة بيوكيوريوس وأرسلوا عملاء لزيارة مختبرهم. تقول ماريا شافيز Maria Chavez، مديرة أعمال هذه المجموعة: «في البداية كانوا يأتون على نحو متكرر – مرة واحدة في الشهر على الأقل، على نحو رسمي. أما على نحو غير رسمي، فإني لست متأكدة من عدد المرات التي زارونا فيها»[55].

أما ردة فعل العلماء المحترفين فهي متباينة. إذ يقول ديفيد ريلمان David Relman، أستاذ الأمراض المعدية والمدير المشارك لمركز الأمن والتعاون الدولي Center for International Security and Cooperation بجامعة ستانفورد: «لا أعتقد أننا نريد مجموعة غير منظمة وغير مراقبة من الممارسين المستقلين لتكنولوجيا [كريسبر/كاس9]»[56]. في المقابل يعتقد دارين نيزبيث أن حركة الاختراق البيولوجي يمكن أن تساعد على تغيير التصور القائل إن الهندسة الوراثية لا يمكن أن تتم إلا من قبل الأكاديميين في الجامعات. ثم يضيف «أراها وسيلة لإزالة الغموض المحيط بالعلم في أعين عامة الناس»[57]. من المؤكد أن عامل الجذب الرئيس لحركة الاختراق البيولوجي لكثير من أعضائها هو إمكانية أنها قد تساعد في جعل المعرفة

العلمية متاحة بحرية أكبر. لذلك، صرح جوزايا زينرJosiah Zayner، من مدينة بورلنغام بمنطقة خليج سان فرانسيسكو، قائلا: «أرغب في دمقرطة العلم». وقد جمع زينر - الذي وشم على ذراعه اليسرى عبارة «ابنِ شيئا جميلا» (Build Something Beautiful) - أكثر من 46 ألف دولار من خلال حملة تمويل جماعي crowdfunding campaign لإتاحة استخدام أدوات تقنية «كريسبر/كاس9» من قبل عامة الناس مقابل 120 دولارا فقط[58].

بشعره المصبوغ، والحلق الذي يزين أذنيه، وقميصه الذي يحمل شعار «هيا نينجا هيا» (Go Ninja Go)، استوحى زينز إلهامه من رواد الحوسبة الشخصية، الذين قدموا - من خلال مجموعات مثل نادي الحاسوب المنزلي Homebrew Computer Club - أفكارا وتجارب تُعتبر الآن أسطورية[59]. ويوجد تحالف وثيق بين حركة DIYbio وبعض المشاريع مثل بيوبريكس BioBricks، والتي، بالإضافة إلى المساعدة على إنشاء مجموعة قياسية من «قطع الغيار» للبيولوجيا التخليقية، تهدف إلى جعلها متاحة مجانا لأي شخص يريد استخدامها[60]. وفي حين أنه في الوقت الحالي، تقوم مشاريع المخترقين البيولوجيين المختلفة على إدخال تعديلات طفيفة على الكائنات الحية الموجودة، خصوصا البكتيريا والخميرة، يبدو أنه من الممكن تماما أن تشمل هذه المشاريع في المستقبل إدخال تغييرات أكثر جذرية في أشكال الحياة.

تخريب الجينوم

على الرغم من أن خطة إنشاء الكروموسومات الاصطناعية قد تبدو خطة طموحة، لا يشعر الجميع بالرضا عن فكرة قصر البيولوجيا التخليقية على إنشاء كائنات حية تستخدم الشيفرة الجينية الحالية. والهدف الأكثر طموحا هو إنشاء نسخ من الأحماض النووية بشيفرة جينية مختلفة عن تلك التي تشترك فيها جميع الكائنات الحية على الأرض. كما رأينا في الفصل الثاني، تستند الشيفرة الجينية الطبيعية إلى أحرف الحمض النووي الأربعة – وهي القواعد A وC وG وT - والتي تقترن في اللولب المزدوج على شكل A-T وG-C، وتُرمز لـ 20 من الأحماض الأمينية المختلفة التي تشكل البروتينات[61]. والحمض الريبي RNA يحمل أساسا

هذه المواصفات نفسها، باستثناء أن القاعدة U تحل محل T الموجودة في الحمض النووي DNA. من اللافت للنظر أنه على الرغم من التنوع الهائل للأنواع الحية المختلفة على كوكبنا، فإن كل أشكال الحياة، بدءا من فيروس الإنفلونزا الصغير وصولا إلى الإنسان، تشترك جميعها في الشيفرة الجينية نفسها.

لكن هذا قد يكون على وشك التغيير قريبا، وذلك بفضل محاولات إعادة تصميم الحياة بعدد من الطرق المختلفة. يقول عالم البيولوجيا الجزيئية باتريك أودونوغو Patrick O'Donoghue من جامعة ويسترن Western University، أونتاريو، كندا: «لصنع بروتينات تحتوي على أكثر من 20 حمضا أمينيا - ربما ما يصل إلى 30 أو 40 – يتطلب منا ذلك التفكير خارج صندوق الشيفرة الجينية القياسية»[62]. وإحدى طرق التفكير خارج الصندوق هي تلك التي تنتهجها الفرق التي يقودها جورج تشيرش في جامعة هارفارد وفارين آيزاكس Farren Isaacs في جامعة ييل، والتي تتضمن تعديل الشيفرة الجينية بطريقة يمكن استخدامها لإنتاج أحماض أمينية إضافية.

لتحقيق هذا العمل الفذ، تلاعب الباحثون بأحد عناصر الكود الجيني، ما يسمى بـ «كودون الإيقاف» stop codon. في الفصل الثاني ذكرنا حقيقة أن الحمض الأميني الذي ينبغي إضافته بعد حمض آخر في سلسلة بروتينية متنامية يُحدد بواسطة تسلسلات الحمض النووي المكونة من ثلاثة أحرف، والتي تسمى الكودونات (انظر الشكل 2-9). ولكن، بالإضافة إلى الكودونات التي تحدد الأحماض الأمينية المختلفة، فإن آلات ترجمة البروتين تحتاج أيضا إلى معرفة أين يبدأ تسلسل البروتين وأين ينتهي. لهذا الغرض، فإن تسلسل الحمض الريبي المرسال mRNA الذي يعمل وسيطا بين الجين المكون من الحمض النووي ومنتج البروتين الخاص به يحتوي أيضا على قواعد ثلاثية خاصة تسمى كودونات البدء والإيقاف[63]. وفي حين أن هناك كودونا واحدا للبدء - وهو AUG في الحمض الريبي المرسال - هناك ثلاثة كودونات توقف: UAG وUGA، وUAA. ويمكن لكودونات الإيقاف هذه، التي تُعرف باسم عنبر Amber وأوبال Opal والمغرة Ochre، على التوالي، أن تتبادل الأدوار فيما بينها.

أزال تشيرش وآيزاكس وزملاؤهما أحد كودونات الإيقاف هذه – وهو UAG أو العنبر - من جينوم جرثومة الإي. كولاي بأكمله واستبدلوا به كودون UAA أو

الحرف الثاني

الحرف الأول	U	C	A	G	الحرف الثالث
U	UUU Phe (F)	UCU Ser (S)	UAU Tyr (Y)	UGU Cys (C)	U
	UUC	UCC	UAC	UGC	C
	UUA Leu (L)	UCA	UAA STOP	UGA STOP	A
	UUG	UCG	UAG	UGG Trp(W)	G
C	CUU Leu (L)	CCU Pro (P)	CAU His (H)	CGU Arg (R)	U
	CUC	CCC	CAC	CGC	C
	CUA	CCA	CAA Gln (Q)	CGA	A
	CUG	CCG	CAG	CGG	G
A	AUU Ile (I)	ACU Thr (T)	AAU Asn (N)	AGU Ser (S)	U
	AUC	ACC	AAC	AGC	C
	AUA	ACA	AAA Lys (K)	AGA Arg (R)	A
	AUG Met(M)	ACG	AAG	AGG	G
G	GUU Val (V)	GCU Ala (A)	GAU Asp (D)	GGU Gly (G)	U
	GUC	GCC	GAC	GGC	C
	GUA	GCA	GAA Glu (E)	GGA	A
	GUG	GCG	GAG	GGG	G

كودون البدء

كودون إنهاء السلسلة (التوقف)

تظهر الأحماض الأمينية كاختصارات من ثلاثة أحرف أو حرف واحد

الشكل (2-9): الشيفرة الجينية المكونة من ثلاثة أحرف والأحماض الأمينية المقابلة لها

المغرة. هذا يعني أن الكودون الجديد لن يؤدي دور إشارة التوقف بعد الآن. بدلا من ذلك، يمكن الآن إعادة إدخاله ضمن تسلسل ترميز البروتين، جنبا إلى جنب مع شكل معدَّل لواحد مما يعرف بـ «الأحماض الريبية الناقلة» Transfer RNAs (اختصارا: tRNA). تضيف هذه الأنواع من الحمض النووي الريبي الأحماض الأمينية إلى سلسلة البروتين المتنامية بمطابقة كل منها بكودون معين. ومن خلال إجراء تعديل على الحمض الريبي الناقل لتمكينه من إضافة حمض أميني جديد غير موجود في الطبيعة، سيصبح من الممكن لخلية بكتيرية معدلة أن تدمج مثل هذا الحمض الأميني الجديد في تسلسل البروتين. ويقول آيزاكس: «لأول مرة، نبين لك أنه يمكنك إجراء تغييرات على مستوى الجينوم ككل في الكودون. وسنكون قادرين على البدء في إدخال وظائف جديدة تماما في الكائنات الحية»[64].

الواقع، أن هذه مجرد بداية لإمكانيات إعادة هندسة الجينوم بهذه الطريقة، بسبب «التكرار» الطبيعي الموجود في الشيفرة الجينية (انظر الشكل 2-9). ما يعنيه هذا هو أنه غالبا ما يكون هناك أكثر من قاعدة ثلاثية ترمز لحمض أميني معين[65]. على سبيل المثال، يمكن ترميز الحمض الأميني الغلوتامين بواسطة الكودون CAA أو CAG. ويمكن تجميع هذه الكودونات الزائدة على الحاجة بطريقة مماثلة لكودون التوقف عنبر، ومن ثم ستكون متاحة للترميز لأحماض أمينية مستحدثة. ومن ثم يصبح ممكنا هندسة الخلية البكتيرية بحيث يستخدم الكودون CAA فقط لترميز الغلوتامين، مما يؤدي إلى تحرير الكودون CAG لترميز حمض أميني مستحدث. بدأ جورج تشيرش وزملاؤه بالفعل في تعديل جينات مختلفة بهذه الطريقة. في أكتوبر 2013 اختاروا 13 كودونا واستبدلوا بها بدائل ترميز للحمض الأميني نفسه عبر 42 جينا مختلفا للإي. كولاي[66]. على الرغم من أن تسلسل الحمض النووي في الجينات كان مختلفا، فإن البروتينات التي تنتجها الخلايا لم تتغير. والخطوة التالية هي منح هذه الكودونات المحررة معنى جديدا.

في حين أن مثل هذه الدراسات تتلاعب بالشيفرة الجينية الحالية من خلال استخدام الكودون الخاص بها، فإن نهجا أكثر جذرية يسعى إلى تحويل كود الحمض النووي نفسه. للاضطلاع بذلك، سعى بعض العلماء إلى إنشاء مجموعة من الأحرف الجديدة المختلفة A وT وC وG، والتي يمكن أن تقترن فيما بينها على شكل أزواج وتُنسخ بطرق مماثلة[67]. يشار إلى أحد هذه الأزواج باسم X-Y، على الرغم من أن اسمه الكيميائي الحقيقي أكثر تعقيدا. وقد استخدم الزوج X-Y الآن لإنشاء إصدارات موسعة من أحماض نووية تسمى الأحماض النووية الأجنبية XNAs، إذ يرمز X إلى «زينو» Xeno (غريب/أجنبي). ورائد تطوير هذا النوع من الأحماض النووية هو ستيفن بينر Steven Benner، اختصاصي الكيمياء البيولوجي من مؤسسة التطور الجزيئي التطبيقي Foundation for Applied Molecular Evolution في جينسفيل بولاية فلوريدا. أصبح بينر مهتما بهذه القضية لأول مرة عندما كان طالب دراسات عليا في سبعينيات القرن العشرين. في ذلك الوقت، كان الكيميائيون قد بدأوا في محاولة بناء جزيئات يمكنها الاضطلاع بوظائف الإنزيمات الطبيعية نفسها أو الأجسام المضادة ذات التركيبات الكيميائية المختلفة. ولكن،

وفقا لبينر، تجاهل الباحثون الحمضَ النووي إلى حد كبير. يقول: «كان الكيميائيون ينظرون إلى كل فئة أخرى من الجزيئات من منظور التصميم باستثناء تلك الموجودة في صميم البيولوجيا»[68]. لكن في النهاية قاد هذا الاهتمام من قبل بينر إلى تطوير أول هذه الأحماض النووية الأجنبية.

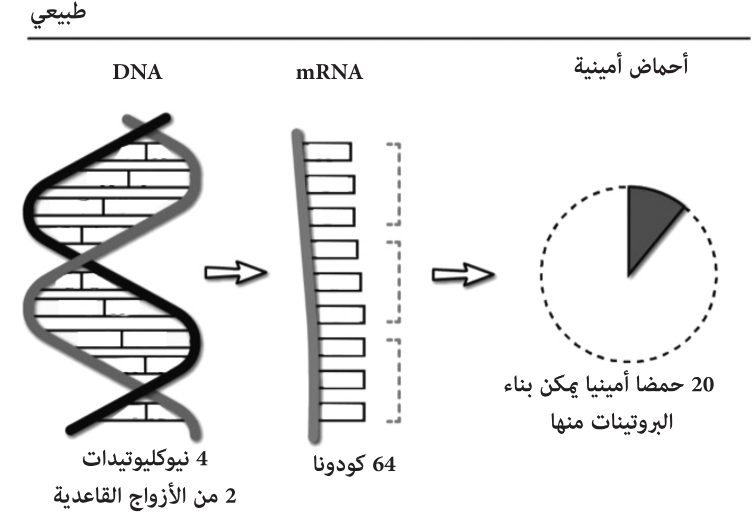
كان التحدي الرئيس هو تطوير نظام استنساخ يمكنه إعادة إنتاج مثل هذه الأحماض[69]. فبينما يمكن تصنيع الأحماض النووية الأجنبية - مثلها مثل الحمض النووي والحمض الريبي RNA - بالتخليق الكيميائي، لاتزال هذه العملية غير فعالة نسبيا وعرضة للخطأ ومكلفة. في الخلية الحية، يُنسخ الحمض النووي والحمض الريبي – بواسطة إنزيمات تسمى إنزيمات البلمرة، التي تأتي من النيوكليوتيدات – أي الوحدات التي يتكون منها الحمض النووي والحمض الريبي. وإنزيمات البلمرة هذه عادة لا تصنع الأحماض النووية من أي شيء آخر غير القواعد A وC وG وT المستخدمة في صنع الحمض النووي، أو القاعدة U التي تحل محل القاعدة T في الحمض الريبي. وهناك سبب وجيه لذلك، وهو أن هذه الإنزيمات قد تطورت لتتعرف بدقة على هذه النيوكليوتيدات المحددة وليس غيرها، وذلك من أجل زيادة دقة عملية نسخ الحمض النووي. ولكن، من خلال التجربة والخطأ، توصل بينر وزملاؤه إلى تحديد الأحماض النووية الأجنبية التي يمكن نسخها في أنبوب اختبار بواسطة إنزيم بلمرة الحمض النووي[70].

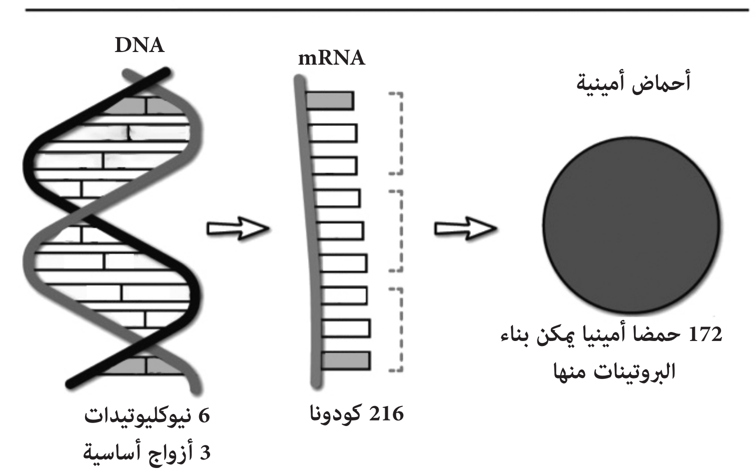
وفي حين أن هذه العملية أُجريت خارج الخلية، أثبت فلويد روميزبيرغ Floyd Romesberg - وزملاؤه في شركة سينثروكس Synthorx، وهي شركة تكنولوجيا حيوية مرتبطة بمعهد سكريبس للأبحاث Scripps Research Institute في سان دييغو - أخيرا أن الحمض النووي الأجنبي الذي يحتوي على إضافة الزوج X-Y يمكن نسخه بنجاح في البكتيريا عبر أجيال عديدة[71]. وإذا ما وضعنا الفضول جانبا، ما الهدف من تكوين كائن حي يتمتع بمثل هذا المخطط الموسع للحمض النووي؟ وفقا لروميزبيرغ، هناك كثير من الأسباب، حيث يقول: «عندما كان الناس يتساءلون عن أهمية ذلك، كنت أقول لهم: تخيل أن لديك لغة مكونة من أربعة أحرف فقط. سيكون الأمر مربكا وسيحد حقا من أنواع القصص التي يمكن أن ترويها. لذا تخيل إضافة حرفين اثنين آخرين. الآن يمكنك كتابة مزيد من القصص الممتعة»[72].

من الناحية العملية، قد يكون لمثل هذه القصص عدد من النتائج المثيرة للاهتمام. إحداها أن أشكال الحياة الجديدة هذه قد تكون مصدرا لبروتينات جديدة مهمة ذات أهمية طبية حيوية. رأينا في الفصل الثاني كيف أن الإنسولين البشري المنتج في البكتيريا كان مهما لعلاج داء السكري. كما استُخدمت البكتيريا لإنتاج بروتينات أخرى مهمة طبيا مثل الإريثروبويتين erythropoietin المعزز لخلايا الدم الحمراء أو هرمون النمو البشري لعلاج اضطرابات النمو[73]. لكن البروتينات المتاحة التي يمكن إنتاجها بهذه الطريقة محدودة لكون الخلية الطبيعية تصنع جميع البروتينات من 20 حمضا أمينيا فقط، والتي تُجمَّع في سلاسل طويلة. كما ذكرنا سابقا في هذا الفصل، تُحددُ التسلسلات المكونة من ثلاثة أحرف للحمض النووي، والتي تسمى الكودونات، الأحماض الأمينية التي تُضاف واحدة بعد الأخرى في سلسلة البروتين متزايدة النمو. ولكن، بوجود زوج القاعدة X-Y الإضافي، من الناحية النظرية، يمكن لمثل هذا الرمز الجيني الموسع إنتاج بروتينات تحتوي على 172 من الأحماض الأمينية المختلفة (انظر الشكل 3-9)[74]. هذا مهم لأن العلماء قد اخترعوا آلاف الأحماض الأمينية الاصطناعية. لكن إنشاء مثل هذه الأحماض الأمينية شيء، واستخدامها في صنع البروتينات أمر آخر. لذلك، نحن بحاجة إلى خلية حية. إذ يقول بيتر شولتز البيولوجي من معهد سكريبس: «عندما نصل إلى مستوى البروتينات الكاملة، يفقد الكيميائيون حقا القدرة على تشكيلها. فجزيئات البروتين معقدة جدا، وكبيرة جدا»[75].

الهدف هو إنتاج بكتيريا قادرة على صنع مثل هذه البروتينات. إذ يقول فلويد روميسبيرج: «لتطوير مشروع تجاري يساوي مليار دولار، نعم، نحن بحاجة إلى بروتين. وتحقيق مثل هذا الهدف هو التوصل إلى القدرة على إنتاج بروتينات علاجية تحتوي على أحماض أمينية غير طبيعية»[76]. ويقول كورت تيرنر Court Turner الرئيس التنفيذي CEO لشركة «سينثروكس» Synthorx: «إن نظام سينثروكس يستخدم نظاما خلويا طبيعيا بالكامل ويسمح بإدخال عديد من الأحماض الأمينية المستحدثة والمخصصة لكل موقع، وذلك لإنشاء بروتينات أكثر تنوعا وتتمتع بمجموعة من الخصائص. لقد أظهرنا الآن أن زوج القاعدة الاصطناعية X وY، لا يمكن فقط نسخه في الجسم الحي فقط، بل يتوافق أيضا مع الآلية البيولوجية الطبيعية لتمكين التعبير الجديد للبروتين»[77]. ووفقا لروميزبيرغ، فإن هذا سيجعل من الممكن الآن «إضافة

أنواع جديدة تماما من المجموعات إلى البروتينات (والتي أصبحت معتمدة حاليا في العلاج) والتي ينبغي ألا يقتصر دورها على تحسين الأنشطة الموجودة بالفعل (أو ترتيبات الذرات مثلما تفعل الكيمياء التوافقية Combinatorial chemistry) بل يجب أن تعمل أيضا على إضافة وظائف جديدة تماما»[78].





الشكل (3-9): توسعة مدى عمل الشيفرة الجينية باستخدام زوج القاعدة X-Y

يمكن أن تسمح هذه الوظائف المستحدثة للبكتيريا المُعدلة بأن تصبح مصانع حية تنتج أنواعا جديدة من المنتجات أو المواد التي تجمع بين كل من الأحماض الأمينية الاصطناعية والطبيعية، مثل إنتاج أنواع جديدة من الأدوية القائمة على البروتين وغيرها من المنتجات الحيوية المهمة. ويقول فارين آيزاكس: «يمكن أن يوفر هذا الأمر الأساس لأنواع جديدة من وسائل توصيل الأدوية أو البُنى النانوية nanostructures بالإضافة إلى مبيدات الحشرات المضادة للميكروبات»[79]. فنطاق الاستخدامات المحتملة لها واسع جدا.

لذلك، يمكن إضافة الأحماض الأمينية الاصطناعية التي تعطي البروتينات روابط خاصة غير اعتيادية، مثل القدرة على الارتباط بالمعادن – مما تنتج عنه مواد لاصقة جديدة. أو يمكن تطوير إنزيمات لا تُنشَّط إلا في وجود جزيئات أخرى – والتي يمكن أن تكون مفيدة للأدوية. كما يمكن أن تساعد إعادة الترميز في الأبحاث الطبية الحيوية: إذ يمكن إدخال الأحماض الأمينية الجديدة، مثل تلك التي تحمل واسمة فلورية، واستخدامها لتتبع العمليات الخلوية[80].

والفائدة المحتملة لهذا النهج تتجاوز مجرد تكوين مجموعة متنوعة وواسعة من البروتينات. إذ يهتم العلماء، مثل فيليب هوليغر Philipp Holliger من «مختبر البيولوجيا الجزيئية» Laboratory of Molecular Biology التابع لمركز الأبحاث الطبية في كيمبريدج، بالكيفية التي يمكن بها لشكل آخر من الأحماض النووية الأجنبية – التي تتمتع هذه المرة بركيزة كيميائية مختلفة عن تلك الموجودة في الحمض النووي العادي - أن يصبح أداة مهمة في الطب الحيوي[81]. الأهم من ذلك، أفاد هوليغر وزملاؤه أخيرا بأن بعض الأحماض النووية الأجنبية يمكنها تكوين بُنى ثلاثية الأبعاد وتحفيز التفاعلات الكيميائية بطريقة الإنزيمات البروتينية نفسها. هذه الإنزيمات الخاصة بالأحماض النووية الأجنبية XNAzymes، كما سُميت، قادرة على قطع الأحماض الريبية. ونظرا إلى وجود معلومات متزايدة عن أن الأحماض النووية الريبية التنظيمية تؤدي أدوارا مهمة في صحة الإنسان والمرض، فإن تغيير خصائصها باستخدام الإنزيمات الخاصة بالأحماض النووية الأجنبية قد تكون له إمكانات علاجية مهمة. إحدى مزايا هذه الأحماض – وفقا لهوليغر – «هي أنها قوية جدا كيميائيا، ولأنها لا تحدث في الطبيعة، فإن إنزيمات الجسم الطبيعية

المُحطمة للبروتينات لا تتعرف عليها. هذا قد يجعلها مرشحا جذابا للعلاجات طويلة المدى التي يمكن أن تعطل الأحماض النووية الريبية المرتبطة بنشوء الأمراض»[82].

بالإضافة إلى العمل كمحفزات، هناك أمل أيضا في أن تؤدي الأحماض النووية الأجنبية دورا مهما في تطوير تكنولوجيا النانو، التي تسعى إلى إنشاء أجهزة وبُنى مجهرية يمكن أن تكون لها تطبيقات عديدة[83]. وتوليد مثل هذه الأدوات من الحمض النووي يستند إلى حقيقة أن هذا الجزيء يمكن تطويعه لاتخاذ مجموعة متنوعة من الأشكال المختلفة بتسخير القوى نفسها التي تربط هذا اللولب المزدوج معا - التجاذب بين الحرفين A وT، أو G وC. وبمطابقة الأحرف الموجودة على شريط طويل من الحمض النووي بتلك الموجودة على خيوط أصغر من هذا الجزيء، أظهر بول روثموند Paul Rothemund من معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا للمرة الأولى، في العام 2006، أن الخيط الأكبر يمكن تثبيته في مكانه لإنشاء أشكال ثلاثية الأبعاد أطلق عليها روثموند «أوريغامي الحمض النووي» DNA origami[84]. وقد أدت هذه التقنية بالفعل إلى بعض التطبيقات العملية المفيدة، مثل إنشاء مسطرة أوريغامي للحمض النووي، والتي يمكن أن تُستخدم لقياس المسافة بين الجزيئات في الفحص المجهري عالي الدقة[85]. ولكن ربما يكون الاستخدام المحتمل الأكثر إثارة هو إنشاء روبوتات نانوية ذات مفاصل ومواقع مرنة يمكن استخدامها لربط الأجسام المضادة أو أدوية السرطان التي يمكن استخدامها لعلاج السرطان أو أمراض أخرى في جسم الإنسان[86].

من السمات المهمة على نحو خاص لمثل هذه الروبوتات النانوية هي أن سطحها توجد عليه بُنى تتعرف على المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا المستهدفة، والتي يمكن أن يؤدي التلامس معها إلى توصيل الدواء أو الجسم المضاد داخل الروبوت النانوي في المنطقة المجاورة مباشرة للخلية[87]. من خلال بناء مثل هذه الروبوتات النانوية المكونة من الأحماض النووية الأجنبية، قد يكون من الممكن ضمان عدم تدهورها بفعل آليات دفاع الجسم. هذه الإمكانات هي التي دفعت باتريك ماكسويل Patrick Maxwell – رئيس مجلس الطب الجزيئي والخلوي التابع لمجلس الأبحاث الطبية البريطاني – إلى التعليق على نتائج هولينغر قائلا: «إن إنجازاته الأخيرة تقدم احتمالا مدهشا لاستخدام الأجزاء البيولوجية المصممة كنقطة

انطلاق لفئة جديدة تماما من العلاجات وأدوات التشخيص الأكثر فعالية والتي لها عمر تخزين أطول»[88].

أشكال الحياة الاصطناعية الجديدة

قد يكون للبكتيريا ذات الجينومات المُصممة لتحتوي على الأحماض النووية الأجنبية أو المُعدلة تعديلا كبيرا استخدامات مهمة ككائنات حية بحد ذاتها، وليس فقط كمصادر للبروتينات أو الأحماض النووية المُعدلة. قد يكون أحد التطبيقات المهمة هو إنشاء بكتيريا مقاومة للعاثيات - أي الفيروسات التي تصيب البكتيريا. ومن خلال إعادة ترميز جينات البكتيريا المستخدمة في الإنتاج الصناعي للإنزيمات والهرمونات والمنتجات الغذائية، يمكن للباحثين منع الإصابة بمثل هذه الفيروسات، وتوفير أطنان من المواد الغذائية التي تهدر بسبب التلوث الفيروسي.

والسبب في أن تغيير الشيفرة الجينية يمكن أن يؤدي إلى مثل هذه المقاومة هو أن الفيروسات تتكاثر باستخدام نفس أجهزة النسخ الخاصة بالمُضيف وأيضا الجزيئات الخام – أي النيوكليوتيدات والأحماض الأمينية – نفسها التي تحفز هذه العملية. ولكن، في البكتيريا التي أُعيد تشكيل جينومها بحيث لا يشير كودون التوقف «آمبر» إلى نهاية البروتين، فإن الجينات الفيروسية المحتوية على كودون التوقف هذا لن يُعبَّر عنها على نحو صحيح، مما يحول دون إنتاج بروتينات الفيروس ومن ثم يوقف انتشاره. لإظهار جدوى هذا النهج، أفاد الباحثون بقيادة فارن آيزاكس وجورج تشيرش أنه من خلال إعادة تعيين الكودون الثلاثي UAG إلى الكودون UAA، يمكنهم زيادة قدرة البكتيريا على مقاومة العدوى الفيروسية الناجمة عن العاثية T7. يقول آيزاكس: «بتغيير الكود، صممنا مقاومة فيروسية»[89]. بالطبع، من الممكن أيضا أن حدوث طفرة في الجينوم الفيروسي وانتخاب طبيعي لأشكال مستحدثة يمكن أن تتكاثر في البكتيريا المضيفة المعدلة إلى التغلب على هذه المقاومة.

هناك استخدام آخر محتمل لهذه البكتيريا التي تحتوي على زوج القاعدة X-Y الإضافي، وهو تطوير لقاحات جديدة. قد يكون من الممكن، على سبيل المثال، صنع بكتيريا السل وتزويدها بحمض نووي غير طبيعي. سيكون كائنا حيا حقيقيا، ولكن في ظل عدم وجود أي مادة خام لنسخ جيناته (أي، لا يوجد مصدر خارجي

للقاعدتين X وY)، فإنه من الممكن حقن أي شخص به من دون أن يكون لديه القدرة على نسخ نفسه ومن ثم إصابته بالمرض. يقول بيتر شولتز Peter Schultz: «إذا كانت هذه البكتيريا تؤدي إلى الإصابة بنوع حميد من السل، فإنها ستكون اللقاح المثالي ضد هذا المرض»[90].

إن عدم قدرة الكائنات الحية ذات الشيفرة الوراثية المتغيرة جذريا على إعادة إنتاج نفسها في حالة عدم وجود أنواع جديدة من الأحماض الأمينية هي أيضا ميزة أمان إيجابية. ففي حين أن مثل هذه الكائنات قد يكون لها عديد من الفوائد، فقد أثيرت مخاوف بشأن إمكانية هروبها من جدران المختبر أو المفاعل الحيوي الصناعي industrial bioreactor وانتشارها عبر الغلاف الحيوي. قد يشكل هذا مشكلة، خاصة إذا كانت هذه البكتيريا تتمتع بتفوق انتخابي selective advantage على البكتيريا العادية لأنها مقاومة للعاثيات. ولكن، يُنظر إلى مثل هذا السيناريو باعتباره غير محتمل جدا لأن أشكال الحياة المتغيرة لن تكون قادرة على البقاء في البرية بسبب نقص الأحماض الأمينية المختلفة التي تحتاج إليها لصنع البروتينات الضرورية لبقائها على قيد الحياة. يقول فارين آيزاكس: «وهذا يضيف حاجز أمان مهما آخر»[91]. وعلى الرغم من أن البكتيريا لديها قدرة غير عادية على مشاركة بعضها البعض المعلومات الجينية في البرية[92] - وهذا أحد أسباب الانتشار السريع لمقاومة المضادات الحيوية – فإن يزهي «باتريك» كاي Yizhi ‘Patrick’ Cai - اختصاصي التقنيات البيولوجية في جامعة إدنبرة - يعتقد أن هذا أقل احتمالا بالنسبة إلى البكتيريا المُعدلة. ويقول: «إنها لا تستطيع التواصل مع النوع البري، لأن [الباحثين] صمموا نوعا يتكلم باستخدام مفردات كيميائية مختلفة»[93]. ولكن السؤال بشأن ما إذا كانت هذه الحواجز مطلقة حقا إذا هربت هذه البكتيريا المعدلة إلى البرية، فهذا سؤال يجب النظر فيه بعناية فائقة.

في حين أن إنشاء كائنات ذات شيفرات جينية محولة بالكامل اقتصر حتى الآن على البكتيريا، فإن النجاح في هذا المجال يطرح تساؤلا عما إذا كان من الممكن تطبيق هذا النهج على النباتات أو الحيوانات الأكثر تعقيدا. في الوقت الحالي، أدى التعقيد الكبير لجينومات هذه الكائنات إلى عدم إقدام أي شخص على محاولة تحقيق هذا الهدف الطموح بعد. لكن لي وانغ Lei Wang وزملاءه في معهد سالك

أدخلوا أحماضا أمينية مستحدثة في البروتينات الكائنة في دماغ فأر، باستخدام نهج مختلف[94]. أراد وانغ تعديل قناة بروتينية protein channel تتحكم في تدفق أيونات البوتاسيوم إلى العصبونات. فقد تصور أنه إذا كان من الممكن تعديل القناة بحيث تحتوي على حمض أميني يغير شكله استجابة للضوء، فيمكن فتح أو إغلاق القناة استجابة للضوء.

على الرغم من تشابهها مع تقنية البصريات الوراثية المذكورة في الفصل الثالث، فبدلا من أن تكون القناة الحساسة للضوء جينا غريبا من طحلب أُدخل في جينوم الفأر، في هذه الحالة سيكون البروتين إحدى القنوات الخاصة بالفأر التي يُعبَّر عنها عادة في الخلايا العصبية. لتحقيق هذا الهدف، حقن وانغ وفريقه الحمض النووي الذي يرمز إلى حمض ريبي ناقل مُعدل - أي أنه ينقل الأحماض الأمينية إلى سلسلة البروتين المتنامية - في أدمغة أجنة الفئران في أثناء وجودها في الرحم[95]. وكان الحمض الريبي الناقل المُعدل مصمما ليرتبط بحمض أميني غير طبيعي حُقن أيضا في الدماغ. ثم عُولجت الأجنة بالكهرباء، مما جعل أغشية الخلايا للخلايا العصبية قابلة للنفاذ مؤقتا حتى تتمكن من امتصاص الحمض الريبي الناقل والحمض الأميني. عندما ولدت الفئران، كانت بعض عصبوناتها تحتوي على بروتينات معدلة بالأحماض الأمينية غير الطبيعية.

في المستقبل، يمكن استخدام تحرير الجينوم لتعديل الشيفرة الجينية للكائنات متعددة الخلايا المعقدة على نطاق الجينوم ككل. وإذا تمكنا من ذلك، يمكن أن يكون أحد الاستخدامات المحتملة لمثل هذا النهج هو إنشاء كائنات حية معقدة مقاومة للعدوى بالفيروسات، بالطريقة نفسها التي جعلنا بها البكتيريا مقاومة للعاثيات. يمكن أن يكون هذا النوع من المقاومة المُهندَسة ضد الفيروسات الكائنة في الخلايا الحيوانية مفيدا لتطبيقات التكنولوجيا الحيوية الحالية حتى لو لم تُطبَّق على كائنات كاملة، بل فقط على الخلايا في مزرعة مختبرية. تؤدي الخلايا الحيوانية المستزرعة في المفاعلات الحيوية الضخمة أدوارا متزايدة الأهمية في الصناعة. على سبيل المثال، تستخدم خلايا مبيض الهامستر الصيني Chinese hamster ovary (اختصارا: الخلايا CHO) من قبل شركة جينزايم Genzyme للتكنولوجيا الحيوية لإنتاج عقار إيميغلوسيريز imiglucerase والمعروف أيضا باسم «سيريزايم®»

Cerezyme®، وعقار أغالسيديز بيتا agalsidase beta والمعروف باسم «فابرازايم®» Fabrazyme®، لعلاج الاضطرابين الوراثيين النادرين: داء غوشيه Gaucher disease ومرض فابري Fabry disease، على التوالي. في الآونة الأخيرة، خسرت الشركة أكثر من 100 مليون دولار من مبيعات هذه الأدوية بعد عدوى فيروسية أعاقت نمو الخلايا وكان لا بد من استبدالها بالكامل[96]. هكذا، فإن إنتاج خلايا CHO المعدلة ذات الشيفرة الوراثية المُحورة، التي تحول دون تكاثر الفيروسات في مثل هذه الخلايا، قد تكون له آثار مهمة في الصناعة.

في حين أن إنتاج الخلايا ذات الجينومات المُعدلة لاستخدامها في مزرعة الخلايا قد يكون هدفا مباشرا، فإن العلماء يتحدثون أيضا عن إمكانية إنشاء حيوانات أو نباتات كاملة بشيفرات وراثية مغايرة جذريا. إن الإمكانات التجارية للمحاصيل والماشية ذات المقاومة الداخلية للعدوى ضد أي نوع من الفيروسات يمكن أن تجعل هذه الكائنات جذابة جدا للمزارعين. وعلى الرغم من أن تعديل الجينوم أكثر طموحا من هندسة البكتيريا، فإنه يجعل هذا الهدف أكثر جدوى. من المؤكد أن جورج تشيرش يعتقد أنه يمكن في النهاية إنشاء نباتات وحيوانات مقاومة للفيروسات. إذ يقول: «إنه تحدٍ أكبر ولكنه ليس بعيد المنال»[97]. يعتقد تشيرش أن نهجا مشابها يمكن استخدامه لإنشاء بشر مقاومين للفيروسات[98]. إذا كانت هذه هي الحال، فإننا من المحتمل أن نتمكن في يوم من الأيام من توليد بشر بمناعة ذاتية ضد جميع الفيروسات، بدءا من نزلات البرد والإنفلونزا، مرورا بالفيروسات القاتلة مثل فيروس نقص المناعة البشرية أو الإيبولا. على الرغم من أن مثل هذا السيناريو قد يكون ممكنا علميا، فإنه لايزال من غير الواضح ما إذا كان معظم الناس سيرون فيه تطورا مرحبا به. وعند هذه النقطة، أصبح الوقت مناسبا لكي نبحث، في الفصل الأخير، كيف يجب أن يسعى المجتمع بالضبط إلى التعامل مع أنواع التكنولوجيا الجديدة المذهلة الموصوفة حتى الآن، وما هي التدابير التي يجب أن نناقشها لتعظيم إمكاناتها للفائدة البشرية مع تقليل احتمال استخدامها لإحداث الضرر، سواء على نحو عرضي أو متعمد، تجاه نوعنا البشري وجميع أشكال الحياة الأخرى التي نتعايش معها على كوكب الأرض.

10

كوكب مُعاد تصميمه؟

«ما هو مقبول الآن وما سيكون مقبولا في العام 2035 قد يكونان أمرين مختلفين تماما. فهل نطوِّر التكنولوجيا وفقا للمبادئ الأخلاقية الحالية أم وفقًا لأخلاقيات العام 2035؟»

في هذا الكتاب، تطرقنا إلى عديد من أشكال الحياة الطافرة، سواء أكانت طبيعية أم ناتجة عن العلاج بالإشعاع أو المُطفِرات الكيميائية. لكن هذا الفصل الختامي يبدأ مع طافر خيالي - الرجل العنكبوت Spiderman - البطل الخارق في كتب القصص المصورة. وُلد الرجل العنكبوت عندما عض عنكبوت مُشع المراهقَ غريب الأطوار بيتر باركر Peter Parker، مما حوله إلى إنسان خارق طافر وموهوب يتمتع بـ «خفة حركة العنكبوت وقوته»[1]. تعرض قصة سبايدرمان بوضوح الصفات الخيالية التي تُنسب أحيانا إلى الطافرين، كما أنها تعكس توجس ومخاوف حقبة الحرب الباردة التي نشأت هذه الشخصية الخيالية فيها. لكن هناك مقولة على لسان هذا البطل الخارق وثيقة

الصلة بهذا الكتاب على نحو خاص وهي أنه «مع القوة العظيمة تأتي المسؤولية الكبرى»[2].

يبدو أنه لا يوجد شك في أن التقنيات الجديدة الموصوفة في ثنايا هذا الكتاب - وهي تحرير الجينوم، وعلم البصريات الوراثي، وتكنولوجيا الخلايا الجذعية، والبيولوجيا التخليقية - تزود البشرية بقدرات غير مسبوقة للتلاعب بالعالَم الطبيعي، ولكنها تطرح أيضا أسئلة جوهرية بشأن كيفية استخدام هذه القدرات بطريقة مسؤولة. وتكمن أهمية هذه القضية في أن النقاش بشأن كيفية استخدام هذه التقنيات بالتأكيد لا يمكن تركه للعلماء فقط، ولكنه يحتاج إلى مشاركة عامة فاعلة. في الوقت نفسه، لن يحرز النقاش أي تقدم ملحوظ إلا إذا استند إلى الحقائق والإمكانات الفعلية، وليس المخاوف والمفاهيم الخطأ القائمة على سوء فهم العلم الكامن وراء هذه التقنيات. مع وضع ذلك في الاعتبار، أود أن أتخيل بعض السيناريوهات المستقبلية المحتملة، كطريقة لتقييم إمكانات ومخاطر هذه التقنيات الجديدة لإعادة تصميم الحياة. لا شك في أن الجانب الأكثر صعوبة هو محاولة التنبؤ بمدى تأثير الاكتشافات الحالية في المستقبل. فالعلم والتكنولوجيا لا يتطوران بسرعة فقط، بل إن كيفية تعامل المجتمع مع الإنجازات العلمية والتكنولوجية الجديدة تتشكل أيضا من خلال طبيعة ذلك المجتمع.

ففي المحصلة، هذه مجرد لعبة تخمين، ولكن مهمتنا أصبحت أسهل قليلا بفضل بعض الروائيين الموهوبين الذين تخيلوا الطرق الممكنة التي قد تؤدي بها التقنيات الجينية الجديدة إلى سيناريوهات مستقبلية مختلفة تماما. أود أن أفكر في رؤيتين محددتين - إحداهما رؤية طوباوية utopic vision لإمكانيات العلم لتغيير المجتمع إلى الأفضل، والأخرى رؤية سوداوية dystopia تُرسي فيها الهندسة الوراثية جحيما على الأرض - ثم تقييم إلى أي مدى تتطابق هاتان الرؤيتان الخياليتان مع التطورات المستقبلية المحتملة في العلوم.

يوتوبيا وديستوبيا

في الرؤية الأولى، التي تخيلها كيم ستانلي روبنسون Kim Stanley Robinson في ثلاثيته، التي تحمل اسم المريخ Mars، فإن سعي المستعمرين المستقبليين إلى

الكوكب الأحمر من أجل تحقيق مجتمع عادل ومتكافئ يتطلب صراعا ثوريا مريرا يردد أصداء حرب الاستقلال الأمريكية[3]. وفي هذه الأثناء على الأرض، انهارت الحضارة بفعل الآثار الكارثية للاحترار العالمي. لذا فإن العلماء المتمردين على المريخ هم من يطورون شكلا من أشكال تحرير الجينوم يمكن معه إصلاح آثار الشيخوخة، ومن ثم يمنح البشر عمرا طويلا جدا[4]. وعلى نحو أساسي، تُقدم القدرة على العيش إلى أقصى عمر ممكن على أنها ميزة جديدة مُحررة للوجود البشري، لكن روبنسون يستكشف أيضا مزيدا من الجوانب السلبية، مثل فقدان الذاكرة، وعدم الاستقرار العقلي، والملل الوجودي existential boredom. وفي مرحلة لاحقة في هذه الثلاثية، نجد أن التلاعب بالجينوم البشري يسمح للناس باستنشاق الغلاف الجوي المريخي الرقيق، والذي تغير هو نفسه بطرق مختلفة، وعندما يبدأ الناس في استعمار الكواكب والأقمار الأخرى في المجموعة الشمسية إضافة إلى المريخ، فإنهم يتكيفون اصطناعيا مع مستويات الإضاءة المنخفضة في هذه المناطق الخارجية. وعلى الرغم من وجود كثير من الصراع الاجتماعي في هذه الرؤية المستقبلية، إضافة إلى الخلافات بشأن المدى الذي يجب أن يسعى البشر إليه لتحويل بيئات الكواكب الأخرى لجعلها صالحة للسكن، تُقدم الهندسة الوراثية على نحو أساسي بصورة إيجابية.

ليست هذه هي الحال بالتأكيد في الثلاثية المستقبلية الأخرى، التي كتبتها مارغريت أتوود Margaret Atwood. الرواية الأولى في هذه السلسلة، «أوريكس وكريك» Oryx and Crake، يرويها الراوي، جيميJimmy - بأسلوب استحضار الماضي flashback - الذي قد يكون آخر إنسان حي بعد أن أدى وباء قاتل إلى تدمير البشرية[5]. وندرك تدريجيا أن هذه ليست كارثة طبيعية، بل عمل إرهابي متعمد بدأه غلين Glenn صديق جيمي الملقب بكريك. وندرك أن الحضارة التي هلكت كانت مكانا شديد الانقسام، تهيمن عليه شركات التكنولوجيا الحيوية متعددة الجنسيات بأسماء مثل ريجوفن إيسنس [جوهر التجديد] RejoovenEssence وأورغان إنك [شركة الأعضاء] OrganInc وهيلث وايزر [حكمة الصحة] HelthWyzer. وعلى الرغم من أن كريك كان يعمل ظاهريا لمصلحة ريجوفن إيسنس، فإن خطته السرية كانت تتمثل في القضاء على النوع البشري بفيروس

مصمم هندسيا. في الوقت نفسه، كان قد صمم سلالة جديدة من البشر، أسماهم الكريكرز Crakers - وهم نباتيون مسالمون، من دون دوافع عنيفة أو مشاعر غيرة، ومقاومون على نحو طبيعي لحروق الشمس ولدغات الحشرات[6]. وجيمي الآن هو الناجي العرضي من الفيروس، حيث يحاول تجنب أن تلتهمه خنازير البيغون pigoons الهاربة - وهي خنازير معدلة وراثيا تحمل بعض الصفات البشرية، وهو أمر مقلق - والكائنات الأخرى التي خلِّقت جينيا، بينما يسعى في الوقت ذاته إلى حماية أبناء الكريكرز الساذجين. الواقع أنه مع تطور أحداث هذه الثلاثية، في كتاب «عام الطوفان» The Year of the Flood وكتاب «مادآدم» MaddAddam، تلوح بارقة أمل في المستقبل[7]. بيد أن الجو العام للثلاثية هو النظر إلى الهندسة الوراثية باعتبارها كارثة خارجة عن السيطرة.

العلاج الجيني الجديد

ما احتمال تحقق أي من هذه السيناريوهات المستقبلية؟ بدءا بإمكانات أكثر إيجابية أولا، إلى أي مدى يحتمل أن يؤدي تحرير الجينوم حقا إلى إحداث ثورة في الطب؟ من خلال توفير نماذج حيوانية أكثر تعقيدا للأمراض البشرية، يمكن أن يساعد تحرير الجينوم على تحديد أهداف جزيئية جديدة ومن ثم عقاقير جديدة لعلاج الأمراض. غير أن السؤال الرئيس، إذا كنا سنرى تقدما طبيا من النوع الذي تصوره كيم ستانلي روبنسون، هو: ما مدى جدوى استخدام تحرير الجينوم للعلاج الجيني مباشرة عند البشر؟ لعل أول وأكبر تأثير لتحرير الجينوم سيكون في علاج الاضطرابات الوراثية للدم، من خلال إتاحة إمكانية إزالة نخاع العظام، وتصحيح الخلل الجيني في الخلايا الجذعية التي تولد أنواعا مختلفة من خلايا الدم، ثم استبدال الأنسجة المُعالجة. ولكن ما مدى جدوى علاج العيوب الجينية في أجزاء أخرى من الجسم؟

أحد التحديات الرئيسة سيتمثل في إيجاد طرق فعالة لإدخال أدوات تحرير الجينوم إلى خلايا الأنسجة والأعضاء في الجزء المطلوب من الجسم. وتعتبر الفيروسات وسائل توصيل تتمتع بقوة خاصة لأنها طورت طرقا شديدة التعقيد للوصول إلى الخلية، ولكنها أيضا ذات مخاطر، كما رأينا في الفصل الثاني، عندما نظرنا

إلى استخدام الفيروسات القهقرية لعلاج نقص المناعة المشتركة الشديد. كان هذا العلاج فعالا، لكن إدخال المادة الوراثية للفيروس القهقري في جينوم الخلية المضيفة أدى إلى تنشيط أحد الجينات الورمية، والإصابة بسرطان الدم لاحقا عند بعض المرضى في التجارب الإكلينيكية الأولية. الآن، هناك فيروسات قهقرية مُعدلة طورها العلماء آخذين بعين الاعتبار تقليل فرصة تعطيلها لجينوم الخلية المضيفة تعطيلا خطيرا[8]. بالإضافة إلى ذلك، هناك الآن حراك لتطوير أنواع أخرى من الفيروسات كوسائل إيصال - مثل الفيروس الغُدي **adenovirus**، العامل المسؤول عن نزلات البرد الشائعة[9]. على عكس الفيروسات القهقرية، لا يدمج هذا الفيروس عموما مادته الجينية في جينوم المضيف. بينما كان يُنظر إلى ذلك في الماضي باعتباره خاصية سلبية للطرق المعيارية للتعديل الجيني، بيد أنه صار يُنظر إليه الآن باعتباره ميزة أمان جذابة، حيث يمكن للفيروس الغدي توصيل أدوات تحرير الجينوم والخروج من الخلية من دون إحداث أضرار جانبية.

أما الإستراتيجية الأخرى فتقوم على تعديل أدوات تحرير الجينوم نفسها حتى تتمكن من الدخول إلى الخلية. مثلا، يمكن تعليم إنزيم «كاس9» بعلامة من «ببتيد مخترق للخلايا» **cell-penetrating peptide**[10]، وهذه الببتيدات عبارة عن سلاسل من الأحماض الأمينية الموجودة في البروتينات التي تطورت طبيعيا عبر جميع أغشية الخلايا، والمعروفة أيضا باسم «ببتيدات حصان طروادة» **Trojan horse peptides** بسبب قدرتها على تخريب الحدود الخلوية الطبيعية، تماما كما دخل الإغريق طروادة سرا. والعامل المنشط لببتيد النسخ **transactivator of transcription peptide** (اختصارا: TAT) لفيروس نقص المناعة البشرية بارع جدا في عبور هذه الأغشية، وذلك بفضل خصائصه الكيميائية التي تسمح له باختراق هذا الحاجز المنيع عادة[11].

في أكتوبر 2011، أظهر جيرارد وونغ **Gerard Wong** وزملاؤه من جامعة كاليفورنيا في لوس أنجلوس أن العامل المنشط لببتيد النسخ يتفاعل مع «الهيكل الخلوي» **cytoskeleton** للخلية ومُستقبِلات محددة على سطح الخلية لتسهيل مروره عبر غشاء الخلية. ويقول وونغ «فيما سبق، لم يكن الناس يعرفون حقا كيف تعمل هذه العوامل كلها معا، لكننا وجدنا أن العامل المنشط لببتيد النسخ

لفيروس نقص المناعة البشرية يعمل كما لو كان جزيئا يشبه سكين الجيش السويسري [متعدد الاستخدامات]، أي أنه يمكن أن يتفاعل بشدة مع الأغشية، وكذلك مع البُنى الخلوية للخلايا»[12]. باستخدام هذه المعلومات لتحسين قدرة العامل المنشط لببتيد النسخ على الاختراق، وربطه بالإنزيم «كاس9»، يمكن تكييف هذا الأخير بحيث يمكنه اختراق الخلايا في الجسم، وذلك كجزء من إستراتيجية علاجية. قد يكون من الممكن أيضا إدخال الحمض الريبي الدليل في الخلية باستخدام هذه التقنية.

إذا أصبح توصيل أدوات تحرير الجينوم أمرا سهلا، فقد يعني ذلك أن اضطرابات الجين الواحد مثل التليف الكيسي وضمور العضلات تمكن أخيرا معالجتها بإدخال أدوات تعديل الجينوم مباشرة في الرئتين والعضلات على التوالي، أو ضمان وصولها إلى وجهتها المحددة - من خلال الدم - باستخدام العلامات الجزيئية التي تستهدف هذه الأعضاء بالذات. يمكن أيضا علاج اضطرابات الدماغ مثل مرض هنتنغتون بهذه الطريقة، على الرغم من وجود عقبة إضافية هنا تتمثل في «الحاجز الدموي الدماغي» blood–brain barrier، الذي يحمي هذا العضو الحيوي والحساس من العوامل المعدية. لكن أنواعا معينة من الفيروسات الغدية يمكنها عبور هذا الحاجز، وقد تُرشد لتوجيه أدوات تحرير الجينوم إلى مناطق مختلفة من الدماغ[13]. الواقع أننا نحن بالفعل نشهد بعض التقدم المثير على هذه الجبهات، وإن كان ذلك في علاج نماذج الفئران من ضمور العضلات وداء هنتنغتون، كما رأينا في الفصل السابع. وبالنظر إلى أن الدراسات الحديثة تشير إلى وجود الآلاف من اضطرابات الجين الواحد التي - على الرغم من ندرتها لدى أي فرد بعينه - تؤثر تراكميا في ملايين الأشخاص[14]، وقد يكون لمثل هذه الإستراتيجيات تأثير كبير مستقبلا من حيث الحد من الألم والمعاناة في البشر.

كيف تقهر السرطان؟

ماذا عن آفاق علاج الأمراض الأكثر شيوعا مثل السرطان والسكري والاضطرابات العقلية مثل الفصام؟ إن العامل المعقد هنا هو تحديد الاختلافات الجينية التي تكمن وراء مثل هذه الحالات، ومن ثم تلك التي يمكن تصحيحها بالعلاج الجيني.

لأنه، كما رأينا في الفصل السابع، كلما عرفنا مزيدا عن الجينات الخاصة بمثل هذه الاضطرابات، بدا الموقف أكثر تعقيدا. خذ، مثلا، السرطان. فقد تناولنا سابقا دراسة سرطان الثدي التي شملت 50 امرأة مصابة، وأظهرت وجود أكثر من 1700 طفرة في أورامهن، ومعظم تلك الطفرات كانت فريدة من نوعها وتختلف من فرد إلى آخر[15]. والمجال الجديد لجينوميات السرطان cancer genomics – الذي يحدد التسلسل الجينومي الكامل لورم الفرد ويقارنه بالتسلسل الخاص بالخلية الطبيعية - يشير إلى أن هذا التعقيد هو سمة من سمات السرطانات الأخرى أيضا. قد يبدو فهم مثل هذا التعقيد أمرا شاقا، ولكن يُحرز تقدم مشجع على الرغم من ذلك. إذ طور ديفيد شوارتز David Schwartz وزملاؤه من جامعة ويسكونسن ما يسمونه «خريطة غوغل» لجينوم السرطان[16].

حلل فريق شوارتز عينات السرطان بتقنية تحليل التفاصيل الدقيقة لتسلسل الحمض النووي، وكذلك أيضا بتقنية تحليل جديدة تُسمى «رسم الخرائط البصرية» optical mapping التي تولد صورة للجينوم ككل. باستخدام هذه التقنية، من الممكن تكبير الصورة باستخدام خاصية «منظور الشارع» street view للنظر في التغيرات الفردية في الأبجدية الجينية للسرطان، أو تصغير الصورة لمشاهدة منظور غوغل أيرث Google Earth للنظر في تغييرات الجينوم بالكامل. يقول شوارتز: «جينومات السرطان معقدة ولكننا وجدنا أنه باستخدام تقنية كهذه، يمكنك البدء في فهمها على جميع المستويات»[17]. وهذه التقنية الجديدة قد تمكننا من فحص التغييرات في سرطان المريض في أثناء تطوره، ورصد علامات مقاومة الأدوية، والضبط الدقيق للعلاجات. ولعل أحد الاحتمالات المثيرة للاهتمام هو الجمع بين مثل هذا النهج التشخيصي واستخدام تحرير الجينوم لتصحيح الطفرات التي تؤدي إلى الإصابة بالسرطان. وإذا كان الأمر كذلك، فقد يُعالج السرطان قريبا بطريقة أكثر تخصيصا للشخص نفسه. وكما رأينا في الفصل السابع، فإن خبر علاج أحد المرضى من شكل شرس من سرطان الدم، الذي يصيب الأطفال وذلك من خلال تعديل جينوم الخلايا التائية، يشير إلى إمكانية هندسة جهاز المناعة بحيث يصبح هو نفسه العلاج المضاد للسرطان

على الرغم من أن السرطان هو أحد الاضطرابات الشائعة التي تصيب صحة الإنسان، فإن له أيضا بعض السمات المميزة المحددة جدا. إذ تظهر الأبحاث أن

البعض لديهم استعدادا وراثيا أكثر من غيرهم لأنواع معينة من السرطان[18]. جرى التعرف على هذه الاستعدادات العائلية familial predispositions للمرة الأولى في العام 1866، عندما وصف الطبيب الفرنسي بول بروكا Paul Broca تاريخا مذهلا للإصابة بسرطان الثدي لدى 15 فردا من عائلة زوجته[19]. في العام 1914، اقترح عالم الأحياء الألماني ثيودور بوفيري Theodor Boveri أن الاستعداد الوراثي للسرطان يمكن أن ينجم عن عيوب وراثية تؤدي إلى «إضعاف المقاومة ضد عمل العوامل التي تحفز انقسام الخلية»[20].

وكما رأينا في الفصل الأول، فإن طفرات سرطان الثدي، التي يسببها الجين BRCA، تجعل بعض النساء أكثر استعدادا للإصابة بسرطان الثدي أو سرطان المبيض، وذلك لأنها تسبب خللا في عملية تُستخدم لإصلاح أخطاء الحمض النووي. ثمة طفرة من نوع آخر تصيب جين الورم الأرومي الشبكي retinoblastoma gene (اختصارا: RB1)، وتؤدي إلى استعداد مسبق للإصابة بسرطان شبكية العين[21]. عادة ما يؤدي الجين RB1 دورا مهما في منع انقسام الخلايا انقساما مفرطا، بما يتماشى مع اقتراح بوفيري الأصلي. أما الاستعدادات الجينية الأخرى فهي أقل وضوحا، ولكن يمكن أن تزيد من احتمال إصابة بعض الأنسجة التي لديها مثل هذا الاستعداد بسرطانات الأمعاء والجلد والكبد والبروستات والرئة، على سبيل المثال لا الحصر.

كما أن الطفرات التي تحدث في أنواع مختلفة من الخلايا خلال حياة الشخص تزيد أيضا من فرصة تعرض هذا الفرد للإصابة بالسرطان. الواقع أن بوفيري كان يدرك ذلك عندما قال إن تراكم «توليفات كروموسومية معينة خطأ، يكمن وراء السرطان»[22]. وقد أظهرت الأبحاث اللاحقة أن مثل هذه التغييرات يمكن تسريعها بفعل الصدمات البيئية. نحن ندرك الآن وجود صلة قوية بين بعض السرطانات مثل سرطان الجلد والتعرض المفرط للأشعة فوق البنفسجية سواء من الشمس أو في صالون تسمير البشرة، وخاصة بالنسبة إلى الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة. وأحرز ريتشارد دول Richard Doll - من مجلس الأبحاث الطبية البريطاني British Medical Research Council- تقدما كبيرا في فهمنا لقابلية الإصابة بسرطان الرئة، عندما أظهر في العام 1954 أن التدخين عامل خطر رئيس لهذا النوع من السرطان[23].

أخيرا، وجد إيان هول من جامعة نوتنغهام University of Nottingham ومارتن توبين Martin Tobin من جامعة ليستر University of Leicester أن الشاكلة الجينية genetic profile للأفراد المدخنين لها تأثير مهم فيما إذا كانوا سيُصابون بسرطان الرئة. فالناس الذين يوجد لديهم اختلافات في الجينات المرتبطة بالاستعداد للإصابة بداء الانسداد الرئوي المزمن chronic obstructive pulmonary disease (اختصارا: COPD) – وهو مجموعة من الاضطرابات الرئوية بما في ذلك التهاب الشعب الهوائية bronchitis وانتفاخ الرئة emphysema - كانوا أكثر عرضة للإصابة بسرطان الرئة[24]. تؤدي هذه الجينات دورا في نمو الرئتين والاستجابة للإصابة. ولكن، في حين يقدم البعض حجة من بضع حالات متفرقة من أفراد يدخنون بشراهة ولايزالون يعيشون حتى سن الشيخوخة، لا ينبغي اعتبار هذه النتائج بمنزلة ضوء أخضر للبعض لتطوير عادة تدخين أربعين سيجارة كل يوم. إذ يقول توبين «التدخين هو أكبر عامل خطر من عوامل أنماط الحياة التي تؤدي للإصابة بمرض الانسداد الرئوي المزمن. وتؤدي الجينات دورا كبيرا، وكذلك سلوك التدخين. ويساعد بحثنا هذا على تحديد السبب، مما يمهد الطريق لتحسين الوقاية والعلاج. الإقلاع عن التدخين هو أفضل طريقة للوقاية من الأمراض المرتبطة بالتدخين مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن والسرطانات وأمراض القلب»[25]. لذلك، بينما قد يُستخدم تعديل الجينوم في نهاية المطاف باعتباره علاجا روتينيا لعلاج السرطان، ستظل الإجراءات الوقائية مهمة نظرا إلى وجود ارتباط واضح بعوامل الخطر البيئية.

اضطرابات العقل

تؤدي البيئة دورا مهما في الاضطرابات الشائعة الأخرى. السمنة المفرطة هي عامل خطر رئيس لداء السكري من النوع الثاني وأمراض القلب والسكتة الدماغية، حيث يؤدي الارتفاع الحالي في السمنة المفرطة إلى تنبؤات بحدوث انتشار «وبائي» في المستقبل لهذه الحالات[26]. كذلك تتأثر الاضطرابات العقلية أيضا بالعوامل البيئية. ففي العام 1978 أظهر تيريل هاريس Tirril Harris وجورج براون George Brown من كلية بيدفورد Bedford College في لندن أن نساء الطبقة العاملة

كنّ أكثر عرضة للإصابة بالاكتئاب من النساء الأكثر ثراء، الأمر الذي ربطوه بتأثير «أحداث الحياة الأكثر قسوة» والصعوبات الأكبر من حيث توافر المال والمسكن[27]. وأظهرت دراسة حديثة أن الأشخاص ذوي البشرة السوداء من ذوي الأصول الكاريبية في بريطانيا أكثر عرضة للإصابة بالفصام بما يعادل تسعة أضعاف مقارنة بالبريطانيين البيض[28]. وخلصت الدراسة إلى أن العنصرية ربما كانت عاملا رئيسا، سواء من حيث تشخيص مرض الفصام أو كسبب للحالة، كما اعتبرت أن العوامل الأخرى الخاصة ببعض مجموعات المهاجرين، مثل الاختلافات في بنية الأسرة، قد تفسر سبب أن البريطانيين من ذوي الأصول الأفريقية الكاريبية هم أكثر عرضة لذلك[29].

سواء أصيب شخص ما باضطراب في الجسم، مثل داء السكري، أو في العقل، مثل الفصام، فمن المرجح أن يكون ذلك نتيجة معادلة معقدة تشمل الجينوم والبيئة. مع الأسف، يبدو الجانب الجيني لهذه المعادلة أكثر تعقيدا بكثير مما كان يفترضه البعض. لأنه، كما رأينا في الفصل السابع، تُظهر الدراسات الحديثة أن اضطرابا عقليا مثل الفصام، يرتبط بأكثر من مائة منطقة جينومية مختلفة، ومعظم هذه المناطق ليست في جينات ترميز البروتين ولكن في مناطق تنظيمية غالبا ما يكون لها تأثيرات خفية في التعبير الجني[30]. في محاولة لفهم هذا التعقيد، يجب النظر فيما إذا كان من الخطأ افتراض أن الفصام هو حالة واحدة، أم أنه عبارة عن عدد من الحالات المختلفة المصنفة تحت تشخيص واحد. وهذا يتناسب مع المجموعة الواسعة من الأعراض المستخدمة لتصنيف هذا الاضطراب، والتي تشمل «الأوهام، والهلوسة، وعدم ترابط الأفكار، والكلام والسلوك غير المنظمين، والتفكير غير المنطقي، والعزلة الاجتماعية، والعجز المعرفي»، والتي قد تظهر مجموعة منها لدى أحد المصابين بالفصام، في حين تظهر مجموعة مختلفة تماما لدى مصاب آخر[31].

يبدو هذا التعقيد صحيحا أيضا بالنسبة إلى الاكتئاب. يصيب هذا الاضطراب 350 مليون شخص في جميع أنحاء العالم، ونحو ثلثي الأشخاص الذين ينتحرون يكونون مصابين بهذه الحالة[32]. كما تختلف أعراض وشدة الاكتئاب على نحو كبير من شخص إلى آخر، وكذلك بين الرجال والنساء. في يوليو 2015، حدد جوناثان فلينت Jonathan Flint وزملاؤه من جامعة أكسفورد رابطا جينيا للاكتئاب، ولكن توصلوا إلى هذه النتيجة فقط من خلال التركيز على الأشخاص الذين يعانون أخطرَ

أشكال الاضطراب. هذا النوع من الاكتئاب، المسمى بالسوداوية melancholia، يسلب الناس القدرة على الشعور بالبهجة. ووفقا لدوغلاس ليفينسون Douglas Levinson، وهو طبيب نفسي في جامعة ستانفورد، إذا كنت تعاني هذا النوع الحاد من الاكتئاب، «فيمكنك أن تكون جَدا شغوفا بحفيدك المفضل، ولكن قد يقف على باب بيتك ذات يوم ولن تشعر بأي مشاعر»[33].

وجدت دراسة فلينت روابط بين الكآبة وجينين اثنين[34]. يسمى أحدهما «سيرتوين 1» Sirtuin 1 (أو اختصارا: الجين SIRT1) ويؤدي دورا مهما في الميتوكوندريا، وهي البنى الموجودة في الخلية والتي تنتج معظم الطاقة التي تحتاج إليها. يقول ليفنسون: «هذا الجانب البيولوجي يُعتبر مثيرا للاهتمام بالنظر إلى أن هذا الاضطراب يجعل الناس مُتعَبين وغير محفزين»[35]. أما الجين الآخر، وهو «فوسفولايسين فوسفوهيستيدين بيروفوسفات فوسفتيز» Phospholysine phosphohistidine pyrophosphate phosphatase (اختصارا: الجين LHPP)، فإنه ينظم عمل الغدة الدرقية thyroid gland، الأمر الذي قد يكون مفهوما في ضوء الخمول الذي يصاحب الاكتئاب الشديد. في الوقت الحالي، لايزال يتعين إثبات أهمية هذه الروابط الجينية، ولكن ما لفت انتباه الأطباء النفسيين هو أن الدراسة ركزت فقط على الأشخاص الذين يعانون شكلا محددا جدا من الاضطراب[36]. وقد يساعد مثل هذا النهج على الكشف عن روابط أوضح للعوامل الجينية في الاضطرابات النفسية الأخرى. قد يعني ذلك أيضا أن الأطباء النفسيين بحاجة إلى إعادة النظر فيما إذا كانت بعض المصطلحات مثل «الاكتئاب» أو «الفصام» أو «الاضطراب ثنائي القطب» تؤدي إلى طمس التداخل الجزئي بين عديد من الحالات، التي يوجد لكل واحدة منها أساس جزيئي مُحدد.

فيما يتعلق بنهج العلاج الجيني لعلاج الاضطرابات الشائعة، قد تكون بعض الاضطرابات أكثر قابلية للعلاج من غيرها على وجه التحديد، وذلك لأن لها أساسا جينيا أكثر وضوحا من غيرها. من نواحٍ عديدة يشبه هذا حالة سرطان الثدي والمبيض، حيث يمكن للتدابير الجذرية المعترف بها – وهي استئصال الثديين وإزالة المبيضين - أن تقلل إلى حد كبير من خطر الإصابة بهذه السرطانات بمجرد أن يتبين

أن الشخص لديه الجينات BRCA المعيبة[37]. في المستقبل، قد يكون من الممكن تصحيح الخلل الجيني BRCA باستخدام تحرير الجينوم ومن ثم تجنب مثل هذه الحاجة إلى التدخل الجراحي. ولكن من المهم أن ندرك أن العيوب في الجين BRCA1 والجين BRCA2 تمثل فقط نحو 5 في المائة من سرطانات الثدي و10 إلى 15 في المائة من سرطانات المبيض. ولاتزال الروابط الجينية الموروثة لأغلبية حالات سرطان الثدي والمبيض أقل وضوحا[38]. وحتى مع الاكتشافات الجديدة بأن هناك روابط جينية بين سرطان الثدي والاكتئاب الشديد، كما بينا آنفا، قد يتضح أن تحديد الأشكال الأخرى من هذه الحالة من الناحية الجينية هو أمر أكثر صعوبة بكثير. على هذا النحو، فإن التنبؤات بشأن إمكانية العلاج باستخدام تحرير الجينوم كإستراتيجية عامة لعلاج الاضطرابات الشائعة قد تكون سابقة لأوانها، على الأقل حتى تصبح الروابط الجينية نفسها أكثر وضوحا.

ولكن الافتقار إلى الوضوح بشأن الأساس الجيني لاضطراب عقلي مثل الاكتئاب قد لا يقف بالضرورة في طريق استخدام علم الوراثة لعلاج مثل هذا الاضطراب في المستقبل. لأنه، كما رأينا في الفصل الثالث، استخدم العلماء التنشيط الضوئي الجيني للعصبونات المرتبطة بأنشطة الشعور بالسعادة لإبطال الحالة الاكتئابية لدى نموذج الفأر المصاب بهذا الاضطراب[39]. هل يمكن استخدام مثل هذا النهج عند البشر؟ للاضطلاع بذلك، سيكون من الضروري هندسة عصبونات الشخص هندسة جينية بحيث تستجيب للضوء، ونجد طريقة لتسليط الضوء على هذه العصبونات. في المستقبل، قد تكون هندسة الدماغ البشري هذه ممكنة باستخدام فيروس أو أدوات تحرير قابلة للنفاذ إلى الخلايا. أما بالنسبة إلى تحفيز العصبونات، فقد رأينا في الفصل الثالث كيف يلجأ العلماء إلى تجربة طرق طويلة المدى للتحفيز، إما عن طريق جهاز ضوئي على سطح الجمجمة وإما مجال مغناطيسي. لذلك قد نرى يوما ما استخدام تقنية البصريات الوراثية لعلاج مرض باركنسون والصرع بل والاكتئاب أيضا عند البشر. ومن الممكن أيضا استخدام مزيج من تقنية البصريات الوراثية وتحرير الجينوم للتلاعب بالتعبير الجيني في الدماغ كشكل من أشكال العلاج.

ولنضرب مثلا على وتيرة البحث في هذا المجال، أنشأ كارل ديسروث شركة لمتابعة تجارب البصريات الوراثية على المرضى من البشر[40]. وتخطط شركة «سيركيت

ثيرابيوتيكس» Circuit Therapeutics للتركيز في البداية على علاج الألم المزمن. توجد العصبونات المتأثرة بالألم المزمن داخل وخارج الحبل الشوكي، مما يجعلها هدفا يسهل الوصول إليه أكثر من الدماغ. يقول سكوت ديلب Scott Delp، عالم الأعصاب من جامعة ستانفورد، والذي يعمل عن قرب مع ديسروث، «في النماذج الحيوانية، يعمل هذا التدخل على نحو جيد جدا»[41]. في هذه الأثناء، ستبدأ قريبا شركة أخرى، وهي ريتروسينس ثيرابيواتيك RetroSense Therapeutics، ومقرها ميشيغان، بإجراء تجارب بشرية على تقنية البصريات الوراثية لعلاج حالة وراثية تسبب العمى، وتقوم على تحفيز العصبونات في شبكية العين لتجاوز الخلل المسبب لها»[42]. في كلتا الحالتين، فإن إمكانية الوصول إلى الحبل الشوكي والعين تجعلهما نقطتي البداية المنطقية للعلاج، ولكن الواقع أن شركة «سيركيت ثيرابيوتيكس» تخطط أيضا لتطوير علاجات لمرض باركنسون والاضطرابات العصبية الأخرى للدماغ، مما يشير إلى أن التجارب الإكلينيكية قد لا تتأخر كثيرا[43].

هل مثل هذه الحلول التكنولوجية للاضطرابات النفسية تخاطر بتقويض الطرق الأخرى لمعالجة مثل هذه الاضطرابات التي تركز على الأسباب الاجتماعية للأمراض العقلية؟ هذا مهم على نحو خاص في ضوء دراسة أظهرت وجود صلة قوية بين الأزمة الاقتصادية والتوتر والقلق والاكتئاب. وجدت الدراسة، التي أجراها باحثون من جامعة روهامبتون Roehampton University في لندن وجمعية إليزابيث فين كير الخيرية Elizabeth Finn Care المعنية بالأطفال، أن حالات الاكتئاب قفزت إلى أربعة وخمسة أضعاف خلال الأزمة الاقتصادية للعام 2009[44]. وفي العام 2020، علَّق ستيف فيلد Steve Field من الكلية الملكية للممارسين العامين Royal College of General Practitioners على هذه النتائج قائلا: «شهد الأطباء العامون في جميع أنحاء البلاد زيادة مؤكدة خلال العام الماضي في عدد المرضى الذين يعانون مشكلات الصحة العقلية والجسدية. وبدأ أن هذا الأمر يتعلق إما بفقدان وظائفهم وإما بخوفهم من خطر ما يهدد وظيفتهم ولقمة عيشهم»[45]. لذا، حتى إذا كان من الممكن استخدام تقنية البصريات الوراثية يوما ما لعلاج الأشخاص المصابين بالاكتئاب باستثارة الذكريات «السعيدة»، فإن أحد المخاوف هو أنه من دون معالجة العوامل الاجتماعية التي تؤدي إلى الاكتئاب، فقد ينتهي بنا الأمر بموقف مشابه لرواية

«عالَم جديد شجاع» Brave New World لألدوس هكسلي Aldous Huxley. في رواية هكسلي، تزود الحكومة شعبها بالعقار «سوما» soma، الذي يُخمِد كل مشاعر «الحقد والشرور»، ومن ثم تتجنب أي حاجة إلى اكتشاف ومعالجة المصدر الحقيقي لحزن الشخص[46]. وعلى الرغم من أنه لا يسبب الإدمان، وأنه من دون آثار جانبية سلبية، فإن الحكومة تستخدم العقار سوما للسيطرة على الناس وقمع المعارضة. وحقيقة أن بعض الأطباء النفسيين يعتقدون أنه، حتى الآن، غالبا ما تُعطى مضادات الاكتئاب ليس لمكافحة الاكتئاب الشديد ولكن لمجرد «التخلص من الشعور بالتعاسة» تُظهر مخاطر الاعتماد فقط على الحل التكنولوجي للتخلص من الاضطرابات العقلية[47]. ويجب ألا يؤدي تطوير طرق علمية جديدة لعلاج الاكتئاب إلى الانتقاص من حقيقة أن معالجة القضايا الاجتماعية، مثل البطالة وانعدام الأمن الوظيفي، التي تعزز هذا الاضطراب يجب أن تكون أيضا من الأولويات، إلى جانب تقديم المشورة المناسبة واللجوء إلى طرق أخرى لعلاج الاكتئاب.

أعضاء جديدة لكبار السن

ثمة إستراتيجية مختلفة لمعالجة الأمراض التي تصيب الإنسان تقوم على استبدال أعضاء بديلة مكان الأنسجة المريضة أو التالفة أو الهرمة. كما رأينا في الفصل الخامس، قد يكون أحد مصادر هذه البدائل هو أعضاء الخنازير الخاضعة لتحرير الجينوم بحيث لا يرفضها جسم المُضيف البشري[48]. وبديل آخر قد يكون استخدام أنسجة وأعضاء بشرية مطورة باستخدام تكنولوجيا الخلايا الجذعية. والقدرة الرائعة على التنظيم الذاتي للخلايا الجذعية في المزرعة المختبرية ثلاثية الأبعاد المذكورة في الفصل الثامن تعني أن هذه ليست فكرة بعيدة التحقق كما كانت ستبدو في الماضي[49]. من الواضح أن هناك كثيرا مما ينبغي الاضطلاع به إذا كان بالإمكان تطوير العُضَيوات organoids المولدة حاليا إلى أعضاء بديلة حقيقية. ولكن، لاسيما مع الدقة التي يمكن تحقيقها الآن من خلال التلاعب بالتعبير الجيني في الخلايا الحية باستخدام تحرير الجينوم، فليس من غير المعقول تخيل مستقبل تُعاد فيه برمجة خلايا الشخص نفسه إلى خلايا جذعية متعددة القدرات واستخدامها في توليد أعضاء بديلة[50].

صحيح أنه من الممكن تخيل استبدال القلب أو البنكرياس أو الكبد، لكن استبدال دماغ شخص ما أمر غير ممكن ببساطة. لأنه، كما قال ذات يوم دانييل دينيت Daniel Dennett، الفيلسوف - من جامعة تافتس - ستكون عملية زرع الدماغ هي النوع الوحيد من جراحة الزراعة التي يكون فيها من الأفضل «أن تكون مُتبرعا وليس مُتلقيا»[51]. ولكن، هناك تطورات مهمة في عدد من الدراسات المختلفة لمناطق الدماغ، يمكن لنتائجها أن تساعد على وضع إستراتيجيات لإصلاح أو تجديد الأدمغة البشرية مع الحفاظ على سلامتها الأساسية. أحدها هو إدراك أن العصبونات الجديدة تُنتج على نحو طبيعي في بعض مناطق دماغ البالغين[52]. ووفقا لعالمتي الأعصاب مايا أوبينداك Maya Opendak وإليزابيث غولد Elizabeth Gould من جامعة برينستون، فإن مثل هذا «التخلق العصبي» neurogenesis قد يساعد الحيوانات، بما في ذلك البشر، على التكيف مع بيئتها وظروفها الحالية في هذا العالم المعقد والمتغير. إذ تقول أوبنداك «قد تعمل العصبونات الجديدة كوسيلة لضبط الحُصين وفقا للبيئة المتوقعة. على وجه الخصوص، من شأن البحث عن تجارب مجزية أو تجنب التجارب المجهدة أن يساعد كل فرد على تحسين دماغه»[53]. ومن المهم الإشارة إلى أن التجارب المجهدة مثل ضبط النفس وروائح الحيوانات المفترسة والحرمان من النوم تقلل من عدد العصبونات الجديدة المُنتَجة في منطقة الحصين من دماغ الفأر. في المقابل، فإن التجارب المجزية مثل التمارين البدنية والتزاوج تزيد من إنتاج العصبونات الجديدة في هذه المنطقة من الدماغ[54].

هذا، وتشير الدراسات إلى أهمية تخليق عصبونات جديدة لوظيفة الدماغ الطبيعية، ويتضح ذلك من نتائج الدراسات التي توضح أن مرض ألزهايمر - وهو السبب الأكثر شيوعا للخرف، والذي تشمل أعراضه فقدان الذاكرة وصعوبات في حل المشكلات أو اللغة - يمكن أن يؤدي إلى تعطيل هذه العملية. ومرض ألزهايمر، الذي يصيب أكثر من نصف مليون شخص في بريطانيا، و5 ملايين شخص في الولايات المتحدة[55]، يرتبط بوجود «لويحات» خاصة ببروتين يُدعى بيتا أميلويد Amyloid-β في الدماغ[56]. فقد تبين أن هذه اللويحات تُعطلُ الإشارات الخلوية التي تنظمُها بروتيناتُ موقع التكامل ذات النمط غير المجنح wingless type integration site لفيروس ورم الثدي في الفأر mouse mammary tumor virus (اختصارا:

الفيروس MMTV)، والتي تؤدي أدوارا مهمة في تخليق عصبونات جديدة. وكدليل على الإمكانات العلاجية لذلك، أدخل فيل هيو لي Phil Hyu Lee - من كلية الطب الجامعية في سيول - خلايا جذعية عصبية في حُصين نموذج فأر مصاب بمرض ألزهايمر، مما أدى إلى تخفيف بعض أعراض هذا الاضطراب[57]. وهذا مثال على أحد الطرق الممكنة للعلاج بالخلايا الجذعية عند البشر. ولكن هناك كثيرا من القضايا التي ينبغي أخذها بعين الاعتبار قبل أن يصبح مثل هذا النهج حقيقة علاجية. إذ ينبغي ألا يكون لعمليات الزرع التأثير الفسيولوجي المطلوب فقط، بل يجب ألا تؤدي أيضا إلى حدوث أورام في المخ. وهذا ليس بالأمر البسيط، وذلك نظرا إلى أن الخلايا الجذعية تشترك في كثير من الخصائص مع الخلايا السرطانية، مثل القدرة على الانقسام إلى ما لا نهاية. الواقع أن إحدى نظريات تشكل الأورام ترى أن الخلايا الجذعية هي التي تحفز الأورام السرطانية[58].

خلايا جنسية اصطناعية

السمة المميزة للخلايا الجذعية متعددة القدرات - سواء كانت خلايا جذعية جنينية أم خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات - هي قدرتها المحتملة على إنتاج أي نوع من الخلايا في الجسم. لكن تحديد شروط المزرعة المختبرية الدقيقة التي ستسمح لخلية جذعية جنينية أو خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات بتوليد نوع معين من الخلايا ليس بالأمر الهين. كما رأينا في الفصل الثامن، فقد استغرق الأمر سنوات عديدة لتحديد الشروط المطلوبة لتوليد خلايا بيتا البنكرياس من الخلايا الجذعية الجنينية أو الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات لعلاج داء السكري من النوع الأول. وعلى الرغم من ذلك، لقد رأينا أيضا مدى التقدم الملحوظ الذي أُحرز أخيرا في توليد ليس فقط أنواع خلايا محددة ولكن حتى البُنى ثلاثية الأبعاد 3D التي تحتوي على كثير من أوجه التشابه مع أعضاء بشرية معينة. في بعض الأحيان، يمكن أن تكون نتائج تحولات الخلايا الجذعية مذهلة تماما، مثل استخدام خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات بشرية لخلق قلب ينبض. الدراسة التي قادها لي يانغ Lei Yang من جامعة بيتسبرغ أخذت خلايا جلد بشرية، وحولتها إلى خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات، ثم استخدمتها لإنشاء

خلايا سلائف precursor cells خاصة بالقلب[59]. ومن ثم زرعت هذه الخلايا في «سقالة» scaffold قلب فأر – وهي عبارة عن شبكة من الأنسجة غير الحية تتكون من البروتينات والكربوهيدرات التي يمكن للخلايا أن تلتصق بها وتنمو عليها. نمت الخلايا السلائف وتطورت لتصبح عضلة قلب على السقالة، وفي النهاية «بدأت في الانقباض مرة أخرى بمعدل 40 إلى 50 نبضة في الدقيقة»، كما ذكر الباحثون[60]. ويقول يانغ «لانزال بعيدين جدا عن أن نتمكن من صنع قلب بشري كامل. ولكننا سنوفر موردا جديدا للخلايا... لهندسة أنسجة القلب في المستقبل»[61].

تظهر الدراسات الحديثة أنه يمكن أيضا استخدام الخلايا الجذعية متعددة القدرات لتكوين البويضات الاصطناعية والحيوانات المنوية. في العام 2013، أظهر ميتينوري سايتو Mitinori Saitou وزملاؤه في جامعة كيوتو أن الفئران المستزرعة من خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات أو الخلايا الجذعية الجنينية يمكن تحفيزها لتكوين ما يسمى بالخلايا الجرثومية البدائية primordial germ cells (اختصارا: الخلايا PGCs)[62]. وتنشأ هذه الخلايا المتخصصة عادة في أثناء نمو الجنين، وفيما بعد تُنشئ بدورها الحيوانات المنوية أو البويضات. وعلى الرغم من أن الخلايا الجرثومية الأولية الاصطناعية لا يمكن أن تتطور بعد هذه المرحلة في طبق المزرعة المختبرية، فقد أظهر سايتو وفريقه أنه إذا زُرعت في خصي الفئران أو مبايضها، فيمكن أن تنضج لتصبح حيوانات منوية أو بويضات، على التوالي[63]. وتتمتع هذه الحيوانات المنوية والبويضات الاصطناعية على حد السواء بالقدرة على الإخصاب وإنتاج النسل.

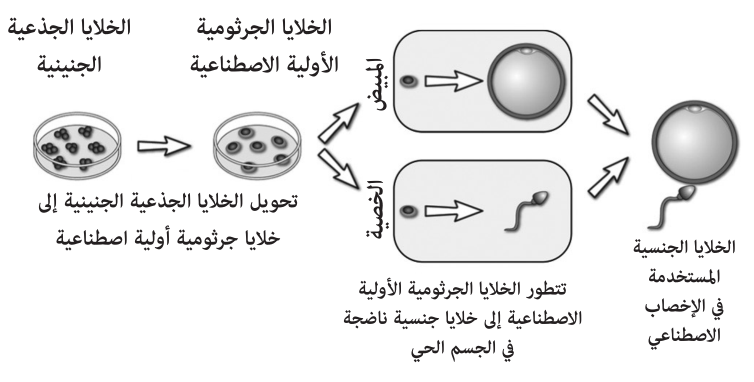
كرَّر الآن فريق بقيادة عظيم سوراني Azim Surani من جامعة كيمبريدج وجاكوب حنا Jacob Hanna نتائج «النصف الأول» من دراسة سايتو على الخلايا البشرية[64]. والعقبة الرئيسة التي أربكت المحاولات الأولى لإنتاج الخلايا الجرثومية البدائية البشرية كانت تتمثل في حقيقة أنه في حين أن الخلايا الجذعية الجنينية «ساذجة» - أي من السهل إقناعها بأي مسار تمايز - فإن النسخ البشرية أقل قابلية للتكيف. ولكن من خلال تعديل الخلايا الجذعية البشرية كيميائيا، تمكن حنا من جعلها ساذجة مثل نسخة الفئران. ويقول حنا «في المرة الأولى التي استخدمنا فيها تلك الخلايا وطبقنا بروتوكول سايتو - حصلنا

مباشرة على خلايا جرثومية بدائية بكفاءة عالية»[65]. وبالعمل مع سوراني، خبير بيولوجيا الخلايا الجرثومية البدائية، تمكن حنا من استخدام الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات، من الذكور والإناث على حد السواء، لصنع خلايا جرثومية بدائية بشرية بكفاءة عالية. ويقول سوراني «إنها عملية سريعة جدا. يمكننا الآن أخذ أي سلالة من الخلايا الجذعية الجنينية وبمجرد أن نضعها في الظروف المناسبة، يمكننا توليد هذه الخلايا البدائية في غضون خمسة إلى ستة أيام»[66].

ومن خلال دراسة هذه العملية، يأمل الباحثون الآن اكتساب رؤى مهمة بشأن الآليات الجزيئية التي تنظم تكوين الحيوانات المنوية والبويضات في الخصيتين والمبيضين، وكيف يمكن للعيوب الموجودة فيهما أن تسبب العقم. وعموما، فإن دراسة هذه الظاهرة يمكن أيضا أن تزيد من فهم بعض حالات الاضطرابات المرتبطة بالعمر والعلاج المحتمل لها. مع تقدم الناس في العمر، فإنهم لا يراكمون فقط الطفرات في حمضهم النووي ولكن أيضا التغيرات الكيميائية التي تغير التعبير الجيني. فقد تنتج هذه التأثيرات «التخلقية» عن التعرض للمواد الكيميائية في البيئة أو عن النظام الغذائي أو حتى عن الإجهاد، كما اعتُبرت مسؤولة عن الإصابة بالأمراض والشيخوخة. وبما أن هذه التغييرات اللاجينية تُمسح من الحمض النووي في الخلايا الجرثومية البدائية الجنينية، فإن دراسة هذه العملية في المزرعة المختبرية قد «تخبرنا عن كيفية محو هذه الطفرات اللاجينية»، كما يقول سوراني[67]. يمكن أيضا استخدام العملية التي تتحول فيها الخلايا الجذعية متعددة القدرات إلى خلايا جرثومية بدائية في المزرعة لفحص الأدوية المستخدمة في العلاج الكيماوي للسرطان، والتي يكون العقم أحد آثارها الجانبية، وذلك لتحديد تلك الأقل إضرارا بتكوين الحيوانات المنوية أو البويضات.

هذه هي الفوائد المحتملة لدراسة تحول الخلايا الجذعية إلى سلائف حيوانات منوية أو بويضات في المزرعة المختبرية. لكن مثل هذه الدراسات تثير أيضا قضية أكثر إثارة للجدل، وهي ما إذا كان من الممكن استخدام هذا المسار لإنشاء خلايا جنسية لتوليد أطفال بشريين (انظر الشكل 1-10). قد يكون هذا

خبرا رائعا لغير القادرين على إنتاج الحيوانات المنوية أو البويضات بالطريقة العادية، مثلا بسبب انقطاع الطمث المبكر أو التعرض لحادث أو إصابة أو التعرض لمواد كيميائية مثل تلك المستخدمة في العلاج الكيماوي للسرطان. وبالفعل، على الرغم من أن الدراسة التي أجراها فريق سايتو كانت على الفئران فقط، فإنه بعد وقت قصير من الإعلان عن النتائج التي توصلوا إليها، بدأ المختبر في تلقي رسائل البريد الإلكتروني من الأزواج الذين يعانون العقم والمتحرقين شوقا لإنجاب طفل[68].



الشكل (1-10): استخدام الخلايا الجرثومية البدائية الاصطناعية لإنتاج بويضات وحيوانات منوية

لايزال هناك كثير من التحديات التقنية التي تنبغي مواجهتها قبل أن نتمكن من النظر في التطبيق الإكلينيكي لهذه الطريقة. ففي دراساتهم على الفئران، وجد فريق سايتو أن معدل إنتاج الخلايا الجرثومية الأولية لذرية لا يعادل سوى ثلث ما ينتجه التلقيح الاصطناعي العادي. بالإضافة إلى ذلك، وجد إي تشانغ Yi Zhang، الذي يدرس ميكانيكا الوراثة اللاجينية في جامعة هارفارد، أن الخلايا الجرثومية الأولية التي أُنتجت باستخدام طريقة سايتو لا تمحو البرمجة اللاجينية بجودة العمليات الطبيعية نفسها. ويقول «علينا أن ندرك أن هذه خلايا شبيهة بالخلايا الجرثومية الأولية وليست خلايا جرثومية أولية»[69]. وهذا الفرق يثير الأسئلة بشأن المخاطر الصحية المحتملة بالنسبة إلى الأطفال المولدين بهذه الطريقة؛ لأن مثل هذه الفروق اللاجينية قد تؤدي إلى آثار خطيرة في الحياة لاحقا. بالإضافة إلى ذلك،

تُراكم الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات والخلايا الجذعية الجنينية على نحو متكرر تشوهات الكروموسومات والطفرات الجينية والاختلالات اللاجينية في أثناء الزراعة المختبرية. ولذا يقول هاري مور Harry Moore، عالم أحياء الخلايا الجذعية في جامعة شيفيلد «يمكن أن تكون هناك عواقب بعيدة المدى ومتعددة الأجيال إذا حدث خطأ ما بطريقة لا ندركها»[70].

لنفترض، برغم ذلك، أنه عُثر على طريقة للتأكد من أن البويضات والحيوانات المنوية المنتجة بهذه الطريقة آمنة للاستخدام كعلاج للعقم. ما القضايا الأخلاقية التي قد يثيرها هذا؟ قد يفترض المرء أن كثيرين سيكونون سعداء باستخدام مثل هذا النهج لمساعدة الأزواج المصابين بالعقم. ولكن ماذا لو سمح للمرأة بإنجاب الأطفال في أي مرحلة من حياتها، مثلا بعدما تجاوزت سن الإنجاب الطبيعي؟ هل يُنظر إلى هذا باعتباره تمكينا أم تمديدا غير مسؤول لسن الإنجاب للمرأة؟ وإذا كان الرأي هو هذا الأخير، فهل تُعتبر هذه المعايير مزدوجة بالنظر إلى أن الممثل أنتوني كوين أنجب طفلا على نحو طبيعي في سن 81؟[71].

مبحث تحسين النسل الجديد؟

يوفر إنتاج بويضات وحيوانات منوية اصطناعية آفاقا مستقبلية مثيرة لعلاج العقم، وإن كان يطرح أيضا بعض القضايا المثيرة للجدل، ولكن يبدو من المحتمل أن الأمر سيستغرق بعض الوقت قبل أن يعتبر أي شخص هذا الأمر نهجا آمنا لعلاج هذا الاضطراب. فمسألة ما إذا كان تحرير الجينوم للأجنة البشرية يمكن استخدامه لأغراض إكلينيكية تتطلب مزيدا من الدراسة الفورية. لأنه، كما رأينا في الفصل الرابع، تظهر الأخبار التي تفيد بأن العلماء في الصين قد استخدموا طريقة «كريسبر/كاس9» لتصحيح عيب جيني في جنين بشري - وإن لم يكن من الممكن أن يتطور إلى شخص - مدى سرعة تقدم البحث في هذا الاتجاه. وقد أثارت هذه الأخبار عاصفة من الجدل. بيد أن حجة بعض الباحثين بشأن وجوب فرض حظر على مثل هذه الأبحاث لم يناقشها العلماء على مستوى العالم. فمثلا، أخيرا قالت كاثرين ليتلر Katherine Littler، كبيرة مستشاري السياسات في وقفية ويلكوم ترست، الممول الرائد لأبحاث الطب الحيوي في بريطانيا: «نعتقد أنه من المهم النظر في القضايا

المتعلقة بالخلايا البشرية، وخاصة الخط الجرثومي، في التطبيقات الإكلينيكية... دعونا نناقش الموضوع نقاشا مدروسا. إن التوقف الاختياري هو نقطة البداية الخطأ»[72]. وتعتقد ديبرا ماثيوز Debra Mathews، من معهد بيرمان لأخلاقيات علم الأحياء Berman Institute of Bioethics بجامعة جونز هوبكنز، أنه «في حين أن هناك جدلا واختلافا أخلاقيا عميقا بشأن التعديل الوراثي للخط الجرثومي البشري، فإن المطلوب هو عدم توقف أي من المناقشات والجدل والبحث»[73].

وينبغي أن يشمل مثل هذا الحوار مناقشة كيفية استخدام تحرير الجينوم في البحث في الآليات الكامنة وراء تطور الأجنة البشرية. يقول روبن لوفيل بادج Robin Lovell-Badge، من معهد فرانسيس كريك Francis Crick Institute في لندن، «إن كثيرا من معرفتنا بالنمو المبكر تأتي من دراسات على أجنة الفئران، ولكن أصبح من الواضح أن نشاط الجينات وحتى بعض أنواع الخلايا مختلفة تماما في الأجنة البشرية. ويمكننا استخدام تقنيات تحرير الجينوم لطرح السؤال بشأن كيفية تحديد أنواع الخلايا في المراحل المبكرة من تكون الجنين وطبيعة وأهمية الجينات المعنية»[74]. ولكن يخشى علماء آخرون أن مثل هذه الأبحاث قد تمهد الطريق لاستخدام تحرير جينوم الأجنة البشرية لأغراض علاجية في المستقبل. كما يجب القول إن الحجج الداعية إلى تعديل الأجنة البشرية لمثل هذه الأغراض لم تكن مقنعة تماما، لأنه من الممكن بالفعل تحليل الأجنة البشرية التي قد يكون لديها اضطراب وراثي وتمييزها عن الأجنة الخالية من العيوب الجينية الكامنة وراء الاضطراب[75].

يتحقق ذلك بأخذ خلية واحدة من جنين مولد بالتلقيح الاصطناعي عندما يكون لايزال عبارة عن كرة من الخلايا، وتحليل الحمض النووي للخلية. إذا جرى التعرف على أن الجنين لا يحتوي على العيب، فيمكن زرعه في الأم. يستخدم هذا النهج الآن لانتقاء أجنة من دون عيوب في الجين CFTR الذي يسبب التليف الكيسي، وجين هنتنغتون الذي يؤدي إلى مرض هنتنغتون، وهو خرف مبكر الظهور[76]؛ والجينات BRCA، المرتبطة بارتفاع احتمال الإصابة بسرطان الثدي والمبيض[77]. وعلى الرغم من أن طريقة التحليل هذه تدمر الخلية المحددة التي تُحلَّل، يمكن للجنين تعويض خسارة هذه الخلية بطريقة تجعل الأشخاص الناتجين عن هذه العملية يبدون

طبيعيين. لهذا السبب، يعتقد إدوارد لانفير Edward Lanphier - الذي يعارض تعديل جينوم الأجنة البشرية، كما رأينا في الفصل الرابع - أنه لا توجد حجج مقنعة لتبرير استخدام هذه التكنولوجيا كشكل من أشكال علاج الخط الجرثومي. ويقول «يمكنك الاضطلاع بذلك. لكن لا يوجد سبب طبي حقا»[78]. ولكن، يشير دعاة تحرير الجينوم في الأجنة البشرية لأغراض علاجية إلى عدد متزايد من الاضطرابات المرتبطة بعيوب في كثير من الجينات[79]. سيكون من الصعب جدا اختيار أجنة تحتوي على نسخ خالية من العيوب من جينات متعددة، ولكن من الممكن تصحيحها بتحرير الجينوم. لكن تحرير الجينوم يحمل مشكلاته الخاصة، لأنه كلما زاد عدد الجينات التي يجب استهدافها، زادت فرصة الاستهداف غير الكامل incomplete targeting والتأثيرات «غير المستهدفة» التي يمكن أن تسبب تغييرات غير مرغوب فيها في أجزاء أخرى من الجينوم.

حتى إذا صار تعديل جينوم السلالة الجرثومية في البشر قانونيا، فمن غير المرجح أن يخاطر أي من أطباء التلقيح الصناعي بإجراء مثل هذا التعديل على جنين بشري لأغراض إكلينيكية ما لم يكونوا متأكدين تماما من أن هذا لن يؤدي إلى استهداف غير كامل أو أي آثار سلبية أخرى. ولكن، كما ناقشنا في الفصل السابع، هناك مجال واحد محتمل يمكن فيه إقامة الحجة على ضرورة تعديل جينوم السلالة الجرثومية لتصحيح عيب جيني مرتبط بالعقم عند الذكور. في هذه الأيام، يمكن علاج كثير من أنواع العقم، مثل العقم الناجم من إنتاج حيوانات منوية تفشل في السباحة أو لا تستطيع الارتباط والاندماج مع البويضة، وذلك باستخدام تقنية تسمى حقن الحيوانات المنوية في السيتوبلازم intracytoplasmic sperm injection (اختصارا: ICSI)، والتي تتضمن حقن الحيوانات المنوية في البويضة باستخدام إبرة زجاجية[80]. هذه التقنية تجعل الإنجاب ممكنا للرجال الذين تفشل نطفهم في تخصيب البويضة في التلقيح الاصطناعي القياسي. لكن هناك أنواعا أخرى من العقم تكون فيها الخصية غير قادرة على تكوين الحيوانات المنوية أساسا[81].

بالنظر إلى تزايد قدرة تحليل الجينوم على تحديد العيوب الجينية المسؤولة عن مثل هذا الفشل، فهل من الممكن أيضا استخدام تحرير الجينوم لتصحيحه؟ سيكون من الممكن مراقبة كفاءة مثل هذه الطريقة والتأكد من عدم وقوع تأثيرات

غير مستهدفة بتحليل عينة من الحيوانات المنوية بعد العلاج، وقبل اتخاذ أي قرار لاستخدام الحيوانات المنوية بعد تصحيح الخلل، وقبل استخدامها في تقنيات أطفال الأنابيب العلاجية. هذا التصحيح لعيب من عيوب العقم سيكون تحريرا لجينوم السلالة الجرثومية. ولكن بالنظر إلى ضغط الأزواج المصابين بالعقم واليائسين من الحصول على أطفال بيولوجيين، فقد يُنظر إليه باعتباره استخداما مقبولا لهذه التكنولوجيا، إذا ثبت أنها آمنة.

جذور الذكاء

القلق بشأن السلامة هو مجرد واحدة من القضايا التي تزعج الأشخاص الذين يعارضون تعديل جينوم السلالة الجرثومية. لذلك، وفقا لإدوارد لانفير «يقول الناس، حسنا، لا نريد أطفالا مولودين بهذه السمة أو تلك - لكنها حجة زائفة تماما ومنحدر زلق نحو استخدامات غير مقبولة إلى حد كبير»[82]. مصدر القلق الرئيس هو أن استخدام مثل هذه الطريقة للأغراض العلاجية سيؤدي في النهاية إلى «أطفال مصممين وفق الطلب» designer babies - أي إلى أفراد من البشر صُمموا عند الولادة ليكونوا بمظهر جميل أو ذكاء عالٍ أو قدرة استثنائية في الرياضة أو الموسيقى. ويأخذ العلماء هذه المخاوف على محمل الجد. لذلك حذر إريك لاندر Eric Lander أخيرا من أنه «لم يمر إلا نحو عقد من الزمن منذ أن توصلنا إلى قراءة الجينوم البشري للمرة الأولى. يجب أن نتوخى الحذر الشديد قبل أن نبدأ في إعادة كتابته»[83]. وفي مؤتمر دولي انعقد في واشنطن في نوفمبر من العام 2015 لمناقشة علم تحرير الجينوم وأخلاقياته، قدم أكثر من 150 من علماء البيولوجيا بيانا دعوا فيه إلى فرض حظر عالمي على التحرير الجيني للأجنة، زاعمين أن هذه الممارسة «ستغير بشكل لا رجعة فيه النوع البشري»[84]. أحد المخاوف الخاصة كانت أن مثل هذه التكنولوجيا لن تكون متاحة إلا للأثرياء، مما سيؤدي إلى عالم يتم فيه «إدراج عدم المساواة والتمييز في الجينوم البشري»[85].

ولكن قبل أن نبتعد كثيرا عن فكرة إمكانية استخدام تحرير الجينوم لإنشاء مثل هؤلاء الأفراد المحسنين جينيا، يجدر النظر في مدى تعقيد التفاعل بين البيئة وعلم الوراثة، وبين الجينات نفسها، التي تتحد لتشكيل الإنسان؛ لأنه، كما رأينا في

الفصل السابع، إذا كانت هناك رسالة جوهرية واحدة ناشئة عن دراسات الارتباط بين الجينوم البشري والقابلية للاضطرابات الشائعة، فهي أن هذا الرابط أكثر تعقيدا بكثير مما كنا نفترض. وقد تبين أن هذه هي الحال أيضا بالنسبة إلى عديد من الخصائص البشرية الأخرى.

خذ مثلا الذكاء، فالمقارنات التي أجريت بشأن درجات معدل الذكاء IQ scores بين التوائم المتطابقة مقارنة بالتوائم غير المتطابقة جاءت مؤيدة لفكرة أن الذكاء له مكون وراثي قوي. ولكنْ لهذه الدراسات تاريخ متقلب. فمثلا بعد وفاته في العام 1971، عرفنا أن سيريل بيرت Cyril Burt - من جامعة يونيفيرسيتي كوليدج لندن، الذي أنتج أكبر مجموعة من النتائج من هذا النوع في منتصف القرن العشرين - كان محتالا، حيث لفَّق البيانات بل حتى اخترع شخصية مساعد باحث عمل معه[86]. وعلى العموم، كانت هناك مشكلات في بعض الدراسات التي بحثت حالات توائم متطابقة انفصلت عند الولادة. يُبحَث عن هذه الحالات، نظرا إلى أن التوائم المتطابقة التي نشأت معا تخضع للبيئة نفسها، وقد يتعامل الأقارب والأصدقاء والمعارف معهم بالطريقة نفسها أكثر من الأشقاء غير المتطابقين. لكن لأسباب واضحة، من الصعب العثور على توأمين متطابقين انفصلا - أحدهما عن الآخر - منذ الولادة، بالإضافة إلى أن هؤلاء التوائم هم الذين يختارون ما إذا كانوا سيعرفون الباحثين بأنفسهم أم لا[87]. فضلا على ذلك، فإن قليلا من الدراسات التي أجريت على التوائم، سواء تربوا منفصلين أو تربوا معا، تضمنت توائم من خلفيات مختلفة تماما. وبعض التوائم المتطابقة التي قيل إنها فُصِلت عند الولادة ظلت على تواصل فيما بينها؛ على سبيل المثال، شملت إحدى الدراسات توأمين منفصلين لكنهما كانا لايزالان يعيشان في القرية نفسها[88].

ولكن النتائج الإيجابية المنبثقة عن هذه الدراسات شجعت على بذل مزيد من الجهود لتحديد المناطق الجينومية المرتبطة بمعدل الذكاء وغيره من مقاييس الذكاء. مع الأسف، فإن مقالة حديثة نُشرت في مجلة علم الوراثة السلوكية Behavior Genetics تلخص نتائج مثل هذه الدراسات خلصت إلى أنه «يبدو من المحتمل الآن أن العديد من النتائج المنشورة في العقد الماضي خاطئة أو مضللة ولم تسهم في أي تقدم حقيقي في المعرفة»[89]. ويُرجع بعض النقاد هذا النقص في التناسق إلى

«التفكير الرغائبي wishful thinking والإحصائيات الرديئة»[90]. ولكن أكبر دراسة أُجريت حتى الآن، والتي استقصت أكثر من 100 ألف شخص، والتي من المفترض أنها التزمت بصرامة علمية تفتقر إليها الدراسات السابقة، ولدت أيضا نتائج غير حاسمة. توصلت الدراسة، التي قادها دانيال بنجامين Daniel Benjamin من جامعة كورنيل Cornell University في إيثاكا، نيويورك، إلى ثلاثة أنواع مختلفة من الجينات المرتبطة بكل من التحصيل العلمي ودرجات الذكاء الأعلى. ولكن، كان تأثير هذه الأنواع - وفقا لمقال نُشر في مجلة نيتشر - «صغيرا على نحو مزعج»، حيث كان كل نوع مرتبطا بـ «شهر إضافي واحد تقريبا من الدراسة لدى الأشخاص الذين لديهم هذا النوع مقارنة بالأشخاص الذين لا يمتلكونه»[91].

الموهبة مولودة أم مصنوعة؟

مثل هذه النتائج السلبية لا تُعتبر بشرى سارة بالنسبة إلى أي شخص يسعى إلى استخدام تحرير الجينوم لإنتاج آينشتاين التالي. كذلك بالنسبة إلى إنشاء عبقري فني مثل موزارت، تشير دراسة قادها كاري ستيفانسون Kári Stefánsson، المسؤول التنفيذي الرئيس في شركة ديكود deCODE، وهي شركة للتكنولوجيا الحيوية في ريكيافيك، أيسلندا، إلى بعض المشكلات المحتملة. وجدت الدراسة أن العوامل الوراثية المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بالاضطراب ثنائي القطب والفصام توجد في كثير من الأحيان لدى الكتاب والرسامين والموسيقيين. يقول ستيفانسون «أعتقد أن هذه النتائج تدعم المفهوم القديم للعبقري المجنون، فالإبداع هو الصفة التي منحتنا موزارت وباخ وفان غوخ. إنه صفة مهمة جدا لمجتمعنا. لكنه يشكل خطرا على الفرد، ويدفع 1 في المائة من مجموع السكان ثمنه»[92]. في الواقع، يعتقد ديفيد كاتلر David Cutler - عالم الوراثة من جامعة إيموري في أتلانتا - أن العوامل الجينية التي حددت الدراسة أنها تزيد من مخاطر المشكلات العقلية لا تفسر إلا 0.25 في المائة فقط من التباين في القدرة الفنية بين الأفراد. ويقول «إذا كانت المسافة بيني، باعتباري صاحب أقل ميول فنية يمكن أن تقابله في حياتك، وبين فنان حقيقي تعادل ميلا واحدا، فإن هذه الأنواع الجينية مجتمعة لا تُعتبر مسؤولة إلا عن 13 قدما فقط من ذلك الميل»[93]. ولكن تشير

النتائج إلى أن العبث بالجينوم البشري من أجل إنشاء فنان عظيم قد يكون له تأثير معاكس لما هو متوقع.

تشير قدرة موزارت على تأليف السوناتات والسيمفونيات والأعمال الأوبرالية قبل وصوله إلى سن البلوغ، والروائع الأخرى التي أنتجها في بقية حياته القصيرة، إلى درجة عالية من الموهبة الفطرية. ولكن، لا ينبغي إهمال الدور المهم للبيئة في خلق واحد من أعظم عباقرة الموسيقى في كل العصور. لذلك لم يتلقَ موزارت فقط تدريبا مكثفا منذ صغره من قبل والده – مؤلف موسيقي وعازف كمان ومؤلف كتاب مدرسي شهير عن العزف على الكمان – بل إن أعماله اللاحقة تأثرت بشدة بحركة التنوير نفسها[94]. دعت هذه الحركة، التي نشأت في القرن الثامن عشر، إلى التسلح بالعلم والفن باعتبارها وسيلة للتعبير الفردي ولتحدي الحكم الأوتوقراطي. ربما تكون مثل هذه الأفكار هي التي ألهمت موزارت ليدير ظهره لراعيه، رئيس أساقفة سالزبورغ، ويمارس مهنته موسيقيا مستقلا، وهو أمر لم يكن مألوفا في ذلك الوقت. لقد كانت حياته محفوفة بالمخاطر، وكان لهذا دور في وفاة موزارت المبكرة والمأساوية، عن عمر 35 عاما، ولكن ذلك مكّنه من العيش باستقلالية وتأليف روائعه[95]. في الواقع، كان التأثير الذي تركته حركة التنوير في موزارت أكبر من مجرد السماح له بممارسة فنه، لأن أفكار هذه الحركة التي تدعو إلى الحرية الفردية أثرت أيضا في موسيقاه. على سبيل المثال، كان لتجربة موزارت، بوصفه عضوا في الماسونية – التي كانت في ذلك الوقت عبارة عن مجتمع من المفكرين الراديكاليين – الفضل في توجيه عمله الأوبرالي، الناي السحري The Magic Flute، الذي يتغنى فيه بمثل التنوير على نحوٍ شبه مقنّع[96].

بالطبع، يُعتبر التركيز الحصري على مثل هذه التأثيرات الاجتماعية أمرا خاطئا تماما مثل افتراض أن البيولوجيا وحدها يمكن أن تفسر إبداع موزارت، كما فعل أحد علماء الوراثة الرائدين ذات مرة عندما أخبرني أننا «سنعرف قريبا الجين الذي جعل موزارت عبقريا موسيقيا». في الواقع، من المحتمل أن الموهبة الفطرية ومجموعة محددة جدا من الظروف هي التي ساعدت في إنشاء مثل هذه المجموعة الفريدة من الأعمال الموسيقية؛ لذا من غير المرجح أن تنجح محاولات استخدام تحرير الجينوم لإنتاج موزارت آخر. كما أن إمكانية استخراج جثة هذا العبقري وتحليل

جينومها أمر مستحيل، بالنظر إلى أنه على الرغم من كل موهبته، فإن الوضع المالي غير المستقر لموزارت عند وفاته أدى إلى وضع رفاته في مكان مجهول في مقبرة القديس ماركس في فيينا[97].

الفطرة والتنشئة

ماذا عن التلاعب بالجينوم البشري لخلق شخصية رياضية عظيمة؟ ربما تكون القدرة الرياضية الأساسية هي الجري، والجين المشارك في منح هذه القدرة هو «الأكتينين ألفا 3» actinin alpha 3 (اختصارا: الجين ACTN3)[98]. يُعبَّر عن هذا الجين في ألياف العضلات «سريعة الارتعاش» fast-twitch المرتبطة بالتأثيرات السريعة والقوية. يتخذ الجين ACTN3 شكلا مختلفا في الموضع 577 من تسلسل البروتين الخاص به، ويشار إلى هذا الشكل المختلف إما بـ R للإشارة إلى الحمض الأميني آرغينين الموجود في هذا الموضع، أو X للإشارة إلى ما يسمى بـ «كودون الإيقاف» الذي يوقف سلسلة البروتين على نحو مفاجئ وسابق لأوانه. تشير بعض الدراسات إلى أن أبطال سباقات الجري للمسافات القصيرة عموما لديهم نسختان من النوع R، بينما من المرجح أن يكون لدى عدَّائي الماراثون نسختان من البديل X الأقصر. ولكن، تختلف النتائج اعتمادا على ما إذا كانت الدراسة تركز على العدائين الأفارقة أو الأوروبيين، وحتى الدراسات التي تشير إلى وجود ارتباط إيجابي بين تلك الأنواع المعنية والقدرة على الركض أو القدرة على التحمل تُظهر أن الجين ACTN3 لا يسهم إلا بشكل متواضع في أداء الرياضيين النخبة[99]. والارتباطات الأخرى بين الجينات والقدرة الرياضية تشمل دلتا المُستقبِل المُنشَّط بمكاثر البيروكسيسوم peroxisome proliferator-activated receptor delta (اختصارا: المُستقبِل PPARδ)، الذي ينظم نمو العضلات؛ وعامل النمو الشبيه بـ «الأنسولين 1» (IGF-1)، والذي يعمل على إصلاح وبناء العضلات؛ والجينات التي تنظم الإريثروبويتين، وهو هرمون يتحكم في إنتاج خلايا الدم الحمراء، فيعمل على زيادة مستويات الأكسجين في الدم[100]. لذلك من غير المرجح أن يكون إنشاء عدَّاء خارق مثل يوسين بولت Usain Bolt أمرا بسيطا ببساطة تعديل جين واحد.

وقد يكون دور الوراثة أكثر تعقيدا بالنسبة إلى الرياضات الجماعية. والتركيز المفرط على الوراثة يتجاهل الدور المهم الذي تؤديه البيئة في خلق رياضي عظيم. يُظهر مثالان من كرة القدم مدى تشابك أدوار الفطرة والتنشئة. غالبا ما يوصف كريستيانو رونالدو Cristiano Ronaldo بأنه أعظم هداف على هذا الكوكب. وقد أدى الاكتشاف الأخير بوجود عظم إضافي في كاحله إلى ادعاءات بأن هذا أحد العوامل التي تسمح له بتدوير الكرة أكثر من غيره وخداع حراس المرمى[101]. بيد أن التركيز على السمات الفيزيائية يقلل من أهمية عامل مهم في نجاح رونالدو المتمثل في بذله «الدم والعرق والدموع» سعيا وراء تحقيق هدفه. لذلك يتذكر مايك كليغ Mike Clegg - مدرب تطوير القوة power development coach في نادي مانشستر يونايتد بين العامين 2000 و2011 - أن كريستيانو رونالدو، عندما كان وافدا جديدا إلى النادي يبلغ من العمر 18 عاما «كان موهبة طبيعية»، ولكنه أيضا «قضى آلاف وآلاف الساعات من التدريب لتحويل نفسه إلى لاعب مثالي»[102].

وإذا كان لأحد أن يدعي أنه لاعب كرة قدم أفضل من كريستيانو رونالدو فهو ليونيل ميسي Lionel Messi، بيد أن ميسي وُلد بعيب جسدي كان ينبغي أن يقطع أي أمل له في لعب كرة القدم - وهو خلل في هرمون النمو كان من شأنه أن يجعله لا يزيد طوله على أربع أقدام وسبع بوصات في مرحلة البلوغ إذا تُرك من دون علاج[103]. لكن في أثناء نشأته في الأرجنتين وجد ميسي طرقا للتعويض عن قامته القصيرة؛ فعندما وجد أنه غير قادر على أن يشق طريقه بـقوة عضلاته لاختراق دفاع الفريق الخصم، تعلم أن ينزلق عبر خطوطه، وبفضل ذلك أصبح مايسترو المراوغة. عندما لمح المدير الرياضي لبرشلونة كارليس ريكساش Carles Rexach إمكاناته، وفَّر له النادي علاج هرمون النمو الذي سمح له بالوصول إلى خمس أقدام وست بوصات، كانت النتيجة تكرار فوزه بجائزة «الكرة الذهبية» Ballon d’Or - وهي الجائزة التي تُمنح سنويا لأفضل لاعب في العالم[104]. اليوم أصبح من الواضح أن ميسي يتمتع بقدرة كبيرة على التحمل والسرعة، والتي قد تكون متجذرة في صفات وراثية محددة. لكن حقيقة أن ما كان ينبغي أن يكون عائقا أمام طريق النجاح الرياضي، تبين أنه سمة حاسمة على طول هذا الطريق، مما يعكس تعقيدات التاريخ الفردي. إضافة إلى ذلك، من الصعب تخيل أن أي أب سيختار تعديل الجينوم لمنح طفله عيبا

في هرمون النمو، لتتحول طفولته بعد ذلك إلى رحلة كفاح من أجل التغلب على تلك الإعاقة، ويصبح فيما بعد لاعب كرة قدم من الطراز العالمي.

ليست الرياضة المجال الوحيد الذي تتطلب فيه العبقرية توافر الفطرة والتنشئة على حد السواء. على سبيل المثال، من كان ليتنبأ بأن الشاب الذي حكم عليه أساتذته بالفشل، والذي قال «لقد خذلتني المدرسة، وأنا خذلتُ المدرسة» سيصبح أحد أعظم العلماء في كل العصور؟ ولكن، كانت هذه هي تجربة آلبرت آينشتاين(105). كذلك، وبَّخ والد تشارلز داروين ابنه الشاب لكونه لا يهتم بشيء إلا بـ «إطلاق النار وتربية الكلاب واصطياد الفئران»، وبأنه عار على نفسه وجميع أفراد أسرته(106). الواقع أنه عند استرجاع أحداث الماضي، يمكننا التعرف على الصفات التي أظهرها هذان العالمان حتى في سن مبكرة، والتي ستُسهم لاحقا في اكتشافاتهما العظيمة. لذلك، عندما كان داروين شابا، كان اهتمامه بفهرسة الحياة البرية التي كان يصطادها يقترب من حدود الهوس. وفي وقت لاحق من حياته، كان يلعب طاولة الزهر كل مساء مع زوجته ويسجل نتائج جميع تلك المباريات بعناية، وذات مرة أخبر أحد الأصدقاء أن «نتيجة اللعب مع زوجتي... هي كما يلي: لقد فازت تلك المخلوقة المسكينة بـ 2490 مباراة فقط، بينما أنا فزت، مرحى مرحى، بـ 2795 مباراة»(107). بيد أن اهتمام داروين الشديد بالتفاصيل كان ذا أهمية كبيرة عندما كان يجمع أمثلة من العالم الطبيعي لدعم نظريته في التطور بالانتخاب الطبيعي. وعلى الرغم من أن آينشتاين لم يُثِر إعجاب معلمي مدرسته، فقد كتب في سن السادسة عشرة مقالا عن العالم المادي وضع فيه مسبقا بعض أفكاره اللاحقة عن النسبية.

لكن هل كان لداروين أن يتوصل إلى نظريته الثورية لو أن الرحلة حول العالم على متن سفينة صاحبة الجلالة بيغل HMS Beagle فاتته، وهو ما كاد يحصل، إذ كان الخيار الثاني فقط لمنصب رفيق Companion روبرت فيتزروي Robert Fitzroy، قبطان السفينة؟(108)، وهل كان آينشتاين سيحقق اكتشافاته المذهلة لو استُجيب للطلبات التي تقدم بها لشغل مناصب تدريس في الجامعة؟ لقد أدى فشله في ذلك إلى قبوله وظيفة في مكتب براءات الاختراع السويسري Swiss Patent Office، والتي، على الرغم من كونها وظيفة روتينية، وفَّرت له

«مُعتزَلا دنيويا» أتاح له الوقت والمساحة لتطوير أفكار ربما ما كانت ضغوط العمل الأكاديمي ستسمح له بتطويرها[109].

قضية التنظيم

إن تعقيد الارتباط بين البيولوجيا وتجربة الحياة، بالإضافة إلى المخاطر المحتملة للتأثيرات غير المستهدفة، يجب أن يقنع أي شخص يفكر في محاولة إنشاء طفل مُصمم حسب الطلب أن هذه ليست بالفكرة الجيدة. لكن ممارسة التلقيح الاصطناعي لا تتم في فراغ اجتماعي. في بريطانيا جميع الأعمال على الأجنة البشرية، سواء لأغراض بحثية أو إكلينيكية، تتطلب ترخيصا من هيئة الإخصاب البشري وعلم الأجنة Human Fertilisation and Embryology Authority (اختصارا: HFEA. 658)[110]. في نوفمبر 2015 قُدم أول طلب إلى هيئة الإخصاب البشري وعلم الأجنة من قبل كاثي نياكان Kathy Niakan من معهد فرانسيس كريك في لندن، وذلك لإجراء تحرير الجينوم على الأجنة البشرية. وشددت نياكان على أن هدفها لم يكن تصحيح الخلل الجيني المرتبط بالمرض، بل فهم العمليات الجزيئية الكامنة وراء تطور النمو الطبيعي للجنين البشري على نحو أفضل؛ لذلك ستستخدم نياكان تقنية (كريسبر/ كاس9) لتعطيل الجينات المختلفة أو التلاعب بها لمعرفة تأثير ذلك في تكون الجنين. وتقول «إن المعرفة التي سنكتسبها ستكون مهمة جدا لفهم كيفية تطور نمو جنين بشري سليم، وهذا سيحسن فهمنا لأسباب الإجهاض. إنه ليس منحدرا زلقا [نحو الأطفال المصممين حسب الطلب] لأن المملكة المتحدة لديها قوانين صارمة جدا في هذا المجال»[111]. ووافق روبن لوفيل بادج، رئيس بيولوجيا الخلايا الجذعية في المعهد، على ذلك قائلا «هناك بالتأكيد كثير من الأبحاث المهمة والمثيرة للاهتمام والتي يمكنك إجراؤها باستخدام هذه التقنيات التي لا علاقة لها بالتطبيقات الإكلينيكية»[112].

على عكس الوضع في بريطانيا، كان الحصول على التمويل الحكومي لأبحاث الأجنة البشرية في الولايات المتحدة أكثر صعوبة. رأينا في الفصل الثامن كيف أن أموال الحكومة الفدرالية لم تكن متاحة لأبحاث الخلايا الجذعية الجنينية البشرية عندما كان جورج بوش رئيسا للولايات المتحدة. ولكن خُفف هذا الحظر في ظل

رئاسة باراك أوباما[113]. ولكن، بما يتماشى مع الموقف الأكثر تحفظا - على نحو عام - لحكومة الولايات المتحدة بشأن الأبحاث على الأجنة البشرية، صرحت المعاهد الوطنية للصحة أخيرا بأنها لن تمول أي أبحاث تُجرى على جينوم الأجنة البشرية[114]. وقال مدير المعاهد الوطنية للصحة فرانسيس كولينز Francis Collins مبررا هذا الحظر إن تحرير جينوم الأجنة «يُنظر إليه - على مستوى عالمي تقريبا – باعتباره خطا لا ينبغي تجاوزه»[115]. ولكن الوضع في الولايات المتحدة غريب، فعلى الرغم من تضاؤل التمويل الحكومي لأبحاث الأجنة البشرية، فإن التمويل الخاص حافظ على المستويات المتقدمة من هذه الأبحاث وتزايدها عبر الوقت[116]. ومن المفارقات، أنه في الولايات المتحدة لا توجد منظمة مثل هيئة الإخصاب البشري وعلم الأجنة تنظم أبحاث الأجنة البشرية، فلا توجد قيود قانونية على هذا النوع من الأبحاث، أو حتى على تطبيقاته الإكلينيكية، طالما أنها ممولة من القطاع الخاص. وهذا يثير تساؤلا بشأن ما إذا كان إنشاء هيئة، مثل هيئة الإخصاب البشري وعلم الأجنة التي تسمح بإجراء أبحاث قيمة على الأجنة البشرية، ولكنها تمنع القيام بمحاولات إجراء مثل هذه الأبحاث بطريقة غير أخلاقية أو تطبيقها إكلينكيا، هو من الأمور التي ربما ينبغي على البلدان الأخرى، بما في ذلك الولايات المتحدة الأمريكية، النظر فيها

إن من يقدم على محاولة استخدام تعديل الجينوم على الأجنة البشرية لأغراض علاجية في الوقت الحالي سيكون عالِما شجاعا أو متهورا، نظرا إلى احتمال حدوث أخطاء. لكن على الرغم من ذلك، من المحتمل أن يكون هناك ضغط أقل بكثير على استخدام التكنولوجيا للتلاعب بالأنواع الأخرى. وكما لاحظنا في الفصلين الخامس والسادس، من المحتمل أن يمضي مثل هذا التلاعب في اتجاهين رئيسين - أولا، لتطوير الكائنات المعدلة وراثيا كنماذج لصحة الإنسان ومرضه، وثانيا، لإنشاء أنواع جديدة من الحيوانات والنباتات ذات القيمة التجارية للزراعة. على الجانب الإيجابي، يوفر تحرير الجينوم إمكانية توسيع نطاق الكائنات الحية التي يمكن إنشاؤها في هذين المجالين المختلفين على نحو كبير، بالإضافة إلى زيادة دقة تعديل الجينوم زيادة كبيرة، مع نتائج مفيدة جدا للطب والزراعة. ولكن، هناك أيضا جوانب سلبية محتملة لمثل هذه الإستراتيجية التي ينبغي أن نلتفت إليها الآن ونأخذها بعين الاعتبار.

مسألة السلامة

لننظر، مثلا، في بعض الاحتمالات التي طرحتها مارغريت أتوود في ثلاثية «أوريكس وكريك». في هذا العالم الذي يوجد فيه انقسام شديد بين من يملكون ومن لا يملكون، فإن أحد أسباب عيش الأغنياء في مجتمعات مسوَّرة gated communities هو التهديدات التي تشكلها الفيروسات المعدلة وراثيا التي يطلقها الإرهابيون البيولوجيون في العالم الأوسع[117]. ولتعقيد الأمور، يبدو أن معظم هذه الفيروسات قد نشأت في مختبرات شركات التكنولوجيا الحيوية العملاقة التي تهيمن الآن على العالم – وما هي إلا أعمال تمرد من قبل علماء معزولين يعملون لمصلحة هذه الشركات. وبالنظر إلى أن الفعل الكارثي الأخير للتمرد هو من قبل العالم الموهوب كريك، الذي ارتقى إلى منصب يمنحه سلطة ما في إحدى الشركات، لكنه استخدم هذا المنصب بعد ذلك لخلق فيروس فائق الفتك يقضي على الحضارة، فإن هذا يطرح السؤال: إلى أي مدى ينبغي أن نقلق من استخدام تقنيات وراثية جديدة لخلق مثل عوامل الإرهاب البيولوجي هذه؟

من المؤكد أن الخوف من استخدام الأسلحة البيولوجية من قبل الإرهابيين يثير قلق كثير من الناس. كما كتب ويل هايلتون Wil Hylton أخيرا في مقال بعنوان «ما مدى استعدادنا للإرهاب البيولوجي؟» How Ready Are We for Bioterrorism? في صحيفة «نيويورك تايمز»، حيث قال: «يصعب على أي شخص تقريبا تخيل شبح هجوم بيولوجي... فهذا السلاح البيولوجي، مثل القنبلة النووية، ينذر بمشهد من الرعب - كأن يطفح الجلد ببثور الجدري، أو تتفحم العيون بسبب آفات الجمرة الخبيثة، أو تتعفن الأجسام من جراء إصابتها بمرض الطاعون الدبلي bubonic plague - الذي قد يبدو كأنه مأخوذ من عالم الخيال أو الكوابيس»[118]. والمخاوف فظيعة حقا، لكن ماذا عن الواقع الفعلي، وما مقدار التهديد الذي تمثله مثل هذه الأسلحة الآن، بعد أن صار من الممكن التلاعب بجينومات أشكال الحياة المختلفة، بما في ذلك البكتيريا الضارة، وبمستوى غير مسبوق من الدقة؟

الواقع أن الأسلحة البيولوجية ليست جديدة كما قد نتخيل. كان الحيثيون القدامى يرسلون ضحايا الطاعون إلى معسكرات أعدائهم، ووصف هيرودوت Herodotus، المؤرخ اليوناني الذي كتب في القرن الخامس قبل الميلاد، رماة يطلقون

سهاما مغطاة بروث الحيوانات لتلويث جروح ضحاياهم[119]. في العام 1763، في أثناء محاربة البريطانيين للفرنسيين وحلفائهم من الأمريكيين الأصليين من أجل الاستحواذ على ما هو الآن كندا، كتب السير جيفري أمهيرست Sir Jeffrey Amherst، القائد العام البريطاني في أمريكا الشمالية، إلى العقيد هنري بوكيه Colonel Henry Bouquet: «ألا يمكن تدبير طريقة لبث الجدري بين هذه القبائل من الهنود الساخطين؟»[120]. أجاب الكولونيل: «سأحاول إصابة [قبيلة الأمريكيين الأصليين] بالمرض من خلال بعض البطانيات الملوثة التي قد تقع في أيديهم، وأحرص على عدم إصابة نفسي بالمرض»[121]. وقضى الجدري على معظم الأمريكيين الأصليين، الذين لم يتعرضوا قط للمرض من قبل ولم تكن لديهم أي مناعة ضده. خلال الحرب العالمية الثانية، بحث علماء بريطانيون وأمريكيون في إمكانية استخدام الجدري كسلاح بيولوجي. ولكن، نظرا إلى توافر اللقاح، لم يكن من المحتمل أن يكون فعالا جدا[122]. ولكن في العام 1989 ادعى فلاديمير باسيشنيك Vladimir Pasechnik، العالم السوفييتي الذي لجأ إلى بريطانيا، أن شركة الأدوية السوفييتية بيوبريبارات Biopreparat كانت واجهة لبرنامج أسلحة بيولوجية ضخم، وقال منشق آخر، كين أليبيك Ken Alibek، إن الهدف من البرنامج هو خلق أشكال فتاكة من الجدري تكون اللقاحات الحالية غير مجدية ضدها[123].

ولكن، على الرغم من كل المخاوف بشأن الأسلحة البيولوجية، واستعداد الأفراد والحكومات لتطويرها وحتى استخدامها، فإنها عموما لم تكن سلاحا فعالا على نحو خاص عبر التاريخ. فعلى الرغم من أن استخدام مثل هذه العوامل قد يستغل مخاوف الإنسان بشأن التلوث بأشكال الحياة الأخرى التي تصل إلى عمق ماضينا التطوري، فإن إطلاق النار على شخص ما أو تفجيره لايزال على نحو عام أكثر فاعلية من محاولة إصابته بعامل بيولوجي. ولدينا بالفعل عديد من اللقاحات والأدوية لمكافحة العوامل الممرضة المعروفة. ولكن هل يمكن أن يتغير هذا الموقف إذا أتاح تحرير الجينوم إمكانية إنشاء أشكال جديدة شديدة الخطورة من أنواع بكتيرية أو فيروسية معروفة، أو حتى ابتكار مسببات أمراض جديدة تماما؟

ضع في اعتبارك أولا أن الإرهابي البيولوجي سيجد صعوبة في التنافس مع بعض الفيروسات الطبيعية الموجودة بالفعل في العالم[124]. خذ فيروس نقص المناعة البشرية

مثلا - وهو فيروس ينتشر من خلال الجنس أو تبادل الدم الملوث، لكنه يظل كامنا في جسم الكثيرين سنوات ولا تظهر على الأشخاص المصابين أي أعراض ويستمرون في حياتهم، مما يؤدي إلى إصابة الآخرين في أثناء ذلك[125]. ومن ثم عندما يكشف الفيروس عن نفسه أخيرا، فإنه يفعل ذلك بقمع جهاز المناعة الذي يحمي عادة من العدوى الفيروسية. أو خذ مثلا الإيبولا - وهو فيروس يسبب نزيفا واسع النطاق من عدة مواقع في جسم الشخص المصاب، مما يؤدي إلى انبعاث الدم الذي يكون شديد العدوى بالنسبة إلى أي شخص يحتك معه[126].

قد لايزال الإرهابي البيولوجي بارعا ومتفانيا يحاول التفوق على الفطرة. مثلا، قد تكون التركيبة المميتة على نحو خاص عبارة عن فيروس يسبب نزيفا واسع النطاق مثل الإيبولا، ولكن يمكن أن ينتشر بالسعال والعطس، مثل الإنفلونزا. لكن في حين أنه من الممكن تخيل مثل هذا الجمع بين الخصائص، سيكون من الصعب، وربما من المستحيل، إنشاء مثل هذا المزيج فعليا، لأن الفيروسات تطورت على مدى ملايين السنين لتصيب جزءا محددا جدا من الجسم، وتنتشر من فرد إلى آخر بطريقة محددة جدا[127]. عمليا، قد لا يكون إنشاء فيروس بخصائص الإنفلونزا والإيبولا أسهل من جعل الخنازير تطير مثلا. من ناحية أخرى، يجدر التذكير بالدراسة التي تطرقنا إليها في الفصل الرابع، والتي استُخدِمت فيها تقنية «كريسبر/ كاس9» من قبل مجموعة أندريا فينتورا في مركز ميموريال سلون كيترينغ للسرطان في نيويورك لهندسة فيروس تنفسي يمكن أن يسبب سرطان الرئة في الفئران. ويرى ديفيد ريلمان من ستانفورد، أن الأمر انتهى بمجموعة فينتورا إلى خلق فيروس خطير جدا، وأظهروا للآخرين كيف يمكنهم أيضا صنع أنواع مماثلة من الفيروسات الخطرة[128].

السبب الآخر الذي يجعل من الصعب على الإرهابيين استخدام تعديل الجينوم لإنشاء فيروس قاتل هو المقدار الكبير من الخبرة والتسهيلات والتمويل المطلوب لمثل هذا العمل الفذ. لأنه على الرغم مما قلناه سابقا عن تقنيات مثل «كريسبر/ كاس9»، وعن مدى سهولة تطبيقها وأنها أسهل بكثير من التقنيات السابقة، وخاصة بالنسبة إلى بعض الأفراد، مثل الهاكر البيولوجي جوزايا زينر المذكور في الفصل التاسع، الذي يرغب في «دمقرطة» هذه التكنولوجيا من خلال جعلها متاحة من دون قيود وبسعر مناسب، من المهم عدم المبالغة في هذا الأمر؛ فهندسة فيروس

قاتل باستخدام تحرير الجينوم لاتزال تتطلب الوصول، ليس إلى كواشف ومعدات البيولوجيا الجزيئية فقط، بل أيضا إلى مرافق الاحتواء **containment facilities** المتخصصة بحيث لا يشكل الفيروس الذي يُنشَأ خطرا على الإرهابيين الذين يصنعونه مثلما يشكل على المستهدفين[129].

ربما لهذا السبب اختارت مارغريت أتوود عمدا وضع إرهابييها البيولوجيين ليس على هامش مجتمعها المستقبلي، ولكن كأفراد يعانون الاغتراب ويعملون في شركات التكنولوجيا الحيوية نفسها. ولكن ما مدى حقيقة مثل هذا الاحتمال؟ في المختبرات الطبية الحيوية الأكاديمية أو التجارية الحالية، عموما يُراقَب العمل على العوامل الممرضة المحتملة مراقبة مكثفة، وذلك كجزء من الإرشادات التي وضعها المختصون بعد مؤتمر «أسيلومار» **Asilomar** الذي ذكرناه في الفصل الثاني. لذلك إذا كان هناك شخص ما يريد حقا تطوير سلاح بيولوجي ضمن مثل هذه المختبرات، فلا بد أن يتغلب على إجراءات التدقيق الصارم.

ولكن على الرغم من ذلك، توضح إحدى الحوادث أن المخاطر قد تكون موجودة في أكثر الأماكن غير المتوقعة. بعد شهر واحد فقط من هجمات الحادي عشر من سبتمبر، كان لوصول رسائل تحتوي على كميات صغيرة من مسحوق الجمرة الخبيثة إلى الولايات المتحدة في أكتوبر 2011، والتي قتلت خمسة أشخاص وسببت إصابة 17 بمرض خطير، تأثير عميق في بلد يشعر بأنه محاصر بالفعل. إحدى الرسائل الملوثة أُرسلت إلى زعيم الأغلبية الديموقراطية في مجلس الشيوخ الأمريكي، توم داشل **Tom Daschle**، وكتب فيها: «لدينا هذه الجمرة الخبيثة، لقد مت أنت الآن، هل أنت خائف؟ الموت لأمريكا»[130]. من المسؤول عن مثل هذه الفظائع؟ سرعان ما وُجِّهت أصابع الاتهام إلى العراق، حيث جادل المدير السابق لوكالة المخابرات المركزية الأمريكية جيمس وولزي جونيور **James Woolsey Jr** بأن العراق هو الدولة «الأكثر احتمالا» لدعم هجوم الجمرة الخبيثة ضد الولايات المتحدة[131]. في الواقع، استُخدمت تلك الهجمات لتبرير حرب الخليج الثانية؛ لذلك عندما طرح وزير الخارجية الأمريكي كولن باول **Colin Powell** في مجلس الأمن التابع للأمم المتحدة، رفع قنينة من مسحوق أبيض تعادل ملعقة صغيرة من الجمرة الخبيثة[132].

ولكن، بعد سنوات، لم يكن للشخص الذي ألقى عليه مكتب التحقيقات الفدرالي أخيرا مسؤولية رسائل الجمرة الخبيثة أي صلة بالعراق. لقد كان بروس إيفينز Bruce Ivins، عالِما ساخطا في مختبرات الدفاع البيولوجي التابعة للجيش في فورت ديتريك بولاية ماريلاند، والذي انتحر في العام 2008 قبل أن يُقدَّم للمحاكمة[133]. تُظهر هذه القضية خطر الدعاية الحربية غير المُمحصة، لكنها تثير أيضا تساؤلات بشأن العمل الذي يجري في المعامل العسكرية السرية باسم الدفاع، وما إذا كان يجب ألا يخضع أيضا للتعليمات التي أفرزها مؤتمر أسيلومار. وتطرح هذه القضية كذلك أسئلة عن الحاجة إلى الشفافية في العمل الذي يشمل الكائنات المعدلة وراثيا، بغض النظر عن القطاع. هذا مهم بالتأكيد إذا كنا نريد منع العوامل المميتة من الوقوع في الأيدي الخطأ، وكذلك للحماية من سوء الاستخدام المحتمل لمثل هذه العوامل من قبل الحكومات. وقد تزداد أهمية هذه الاحتياطات مع تقدم ثورة تحرير الجينوم.

الخنزورات والغرائبيات الأخرى

بعيدا عن الفيروسات والبكتيريا المهندسة، ما مدى القلق الذي يجب أن نشعر به حيال إمكانية استخدام تحرير الجينوم لإنشاء كائنات جديدة - وربما خطرة - أكبر حجما؟ في ثلاثية «أوريكس وكريك»، ربما يكون أخطر ما في العالم الذي ينبغي أن يسكنه جيمي الآن هو وجود عديد من الحيوانات الغرائبية، لا سيما الخنزورات التي تُعتبر أكثرها إثارة للشؤم. في المجتمع السابق، «كان الهدف من مشروع الخنزورات هو إنماء مجموعة متنوعة من أعضاء الأنسجة البشرية الخالية من أي خلل في مضيف خنزير معدل وراثيا عن طريق تعطيل أحد الجينات - والمقصود بالأعضاء الخالية من الخلل ليس أن تلك الأعضاء ستكون قابلة لأن تُزرع بسلاسة وتتجنب الرفض من جسم المتلقي فقط، بل إنها أيضا ستكون قادرة على صد هجمات الميكروبات والفيروسات الانتهازية»[134]. ولكن يبدو أن الخنزورات المتوحشة التي تتجول الآن على أنقاض الحضارة قد اكتسبت قدرا من الذكاء الشبيه بالبشر؛ لذا فالآن هي التي تطارد جيمي. وهناك ابتكارات أخرى، مثل الثعرذان - وهي كائنات مهجنة من الثعابين والجرذان - والأرانب الخضراء المتوهجة، وهي تتلاءم مع الإطار

العام للمجتمع الذي أصبحت فيه الهندسة الوراثية مسعى فوضويا يتقبل أي شيء. من خلال أحد المواقف التي يعود فيها جيمي بالذاكرة إلى الماضي، ندرك أنه في شركات التكنولوجيا الحيوية، «كان هناك كثير من العبث... فقد كان الأشخاص المنخرطون في ذلك العبث يقولون: إن إنشاء حيوان أمر ممتع جدا[135].

بالعودة إلى العالم الواقعي، يجدر التساؤل إلى أي حد يمكن لتحرير الجينوم أن يمضي في مجال تعديل الحيوانات المستخدمة للأبحاث الطبية، أو حتى كمصدر للأعضاء البديلة؟ قد يكون من المفيد هنا أن يتجنب العلماء مصطلحات مثل «الخنازير المُؤنسنة» في إشارة إلى الحيوانات التي صُمِّمت لتوفير مصدر للأعضاء لعمليات الزرع، لأن مثل هذه الخنازير المعدلة وراثيا هي في الواقع مجرد حيوانات أُدخلت بعض التغييرات على بروتيناتها المشاركة في الاستجابة المناعية، وليست لها علاقة بالابتكارات الشريرة لخيال أتوود[136]. الواقع، كما رأينا في الفصل الخامس، أن هناك أسبابا وجيهة أخرى لإنشاء خنازير بجينومات محررة؛ مثلا، لإجراء دراسات على وظائف القلب والاضطرابات التي تصيبه. وبما أن الخنازير تُربَّى بالفعل لإنتاج الغذاء، فإن هذه الأبحاث لن تثير العديد من القضايا بالنسبة إلى عامة الناس.

على الرغم من ذلك، فإن الأخبار الواردة في يناير 2016 والتي تفيد بأن الباحثين الأمريكيين لديهم خنازير وأغنام تحتوي على خلايا بشرية حية بداخلها تُظهر مدى السرعة التي يمكن أن يتحول فيها الخيال العلمي إلى حقيقة[137]. لذا، في نوفمبر 2015 قدم خوان كارلوس إسبيزوا بلمونتي من معهد سالك عرضا تقديميا في مقر المعاهد الوطنية للصحة بولاية ماريلاند يظهر عشرات من أجنة الخنازير التي تحتوي على خلايا بشرية. وقدم فريق آخر من جامعة مينيسوتا صورا لجنين خنزير يبلغ من العمر 62 يوما، يبدو أن الخلايا البشرية، التي زُرعت بداخله في المرحلة الجنينية، قد عالجت عيبا خلقيا في العين. استخدمت تلك الدراسات تقنية تحرير الجينوم لتعديل أجنة الخنازير أو الأغنام على نحو تصبح فيه غير قادرة على تكوين أنسجة معينة. من خلال إضافة الخلايا الجذعية البشرية، نأمل أن تتولى هذه الخلايا مهمة تكوين العضو المفقود، والذي يمكن استخدامه بعد ذلك في عمليات زراعة الأعضاء. يقول دانييل غاري Daniel Garry الذي قاد دراسة مينيسوتا «يمكننا أن نصنع حيوانا بلا قلب. لقد هندسنا بالفعل خنازير تفتقر إلى

عضلات هيكلية وأوعية دموية»[138]. في حين أن مثل هذه الخنازير لا يمكن أن تتطور إلى مرحلة البلوغ بمفردها، فإنها ستتمكن من ذلك في حال أُدخلت إليها خلايا من جنين خنزير طبيعي.

حصل غاري أخيرا على منحة قدرها 1.4 مليون دولار من الجيش الأمريكي، الذي يمول بعض الأبحاث الطبية الحيوية، لمحاولة إنماء قلوب البشر في الخنازير[139]. وهو يبرر هذا البحث باعتباره لا يوفر فقط مصدرا جديدا للأعضاء من أجل عمليات الزراعة، بل يؤدي أيضا إلى تكوين رؤى جديدة ومهمة بشأن الآليات الجزيئية الكامنة وراء تطور الأعضاء البشرية. ولكن أثيرت مخاوف أيضا بشأن وتيرة هذا البحث واتجاهه، وقد قالت المعاهد الوطنية للصحة إنها لن تدعم مزيدا من الدراسات التي تتضمن مثل هذه «الخيمريات البشرية والحيوانية» حتى تراجع الآثار العلمية والاجتماعية من كثب[140]. يقول ديفيد ريسنيك David Resnik خبير الأخلاقيات في المعاهد الوطنية للصحة في اجتماع نوفمبر: «لسنا بالقرب من جزيرة الدكتور مورو، لكن العلم يتحرك بسرعة. وشبح الفأر الذكي العالق في المختبر في مكان ما وهو يصرخ «أريد أن أخرج» سيكون مقلقا جدا للناس»[141].

العبث بالقردة

هناك مجال آخر من الأبحاث يبشر باحتمال حدوث تطورات كبيرة في المستقبل ولكنه يثير أيضا عديد القضايا الأخلاقية وهو استخدام تقنية تحرير الجينوم للتلاعب بجينوم الرئيسيات. حاليا، تُجرَى نسبة صغيرة فقط من الأبحاث الطبية على الرئيسيات. في العام 2013 في بريطانيا استُخدمت القوارض في 82 في المائة من الدراسات، في حين لم تُستخدم الرئيسيات إلا في 0.05 في المائة منها[142]. ولكن، غالبا ما تحتوي اللافتات التي يحملها المتظاهرون من أجل حقوق الحيوان على صور القردة لأنها من المرجح - مقارنة بصور الجرذان والفئران - أن تضرب على وتر حساس لدى الجمهور. ولأسباب تتعلق بالتكلفة وحدها، من المحتمل أن تمثل دراسات الرئيسيات دائما نسبة ضئيلة من إجمالي الأبحاث. ولكن قدرتنا المكتشفة حديثا على تعديل جينومات الرئيسيات بدقة قد تؤدي إلى زيادة استخدام هذه المجموعة الحيوانية؛ لأنه، كما رأينا في الفصل الخامس، على الرغم من الاستخدام

الواسع النطاق للقوارض لنمذجة وظائف الدماغ البشري واضطراباته، هناك اختلافات جوهرية بين أدمغة البشر والقوارض، ليس فقط من حيث الحجم ولكن أيضا من حيث البنية، وهذا يعني أن هناك قيودا على ما يمكننا تعلمه من مثل هذه الدراسات[143].

على سبيل المثال، ما مقدار ما يمكن أن نتعلمه حقا من دراسات القوارض بشأن الاضطرابات البشرية المعقدة مثل التوحد أو الفصام أو الاضطراب ثنائي القطب، والتي لها أساس اجتماعي ولغوي قوي؟ يشير أولئك الذين أجروا مثل هذه الدراسات إلى حقيقة أنه في حين أنهم قد لا يعيدون إنتاج تعقيد هذه الاضطرابات البشرية، يمكنهم تحديد الآليات الخلوية التي تكشف عن رؤى مهمة بشأن الأساس الكامن وراء هذه الحالات النفسية. ولكن، لنمذجة هذه الاضطرابات بطريقة أكثر تعقيدا، لا يبدو أن هناك أدنى شك في أننا يمكن أن نتعلم الكثير من استكشاف دور تغير التعبير الجيني في الأنواع التي تكون أدمغتها وطرق تفاعلها مع العالم أقرب بكثير إلى عقولنا، أي الرئيسيات الأخرى[144]. من الواضح أنه إذا كانت مثل هذه الدراسات ستصبح أكثر شيوعا، فنحن بحاجة إلى التفكير في الأسئلة الأخلاقية التي تثيرها.

تتمثل إحدى الإستراتيجيات في هندسة قردة باختلافات جينية كتلك المُحددة لدى البشر المصابين باضطرابات نفسية. وسبق أن تطرقنا إلى العدد الكبير من المناطق الجينومية المختلفة المرتبطة الآن بمثل هذه الاضطرابات[145]. نظرا إلى هذا التعقيد، قد يكون من المفيد التركيز على الجينات المرتبطة بالنسخ الأكثر تطرفا من الاضطرابات النفسية، لأنه كما ذكرنا في جزء «اضطرابات العقل» فيما يتعلق بالاكتئاب، قد يساعد ذلك على تحديد ارتباط وراثي أكثر تحديدا بهذا الاضطراب. ولكن إذا أدت مثل هذه الهندسة إلى ظهور قرد يحمل سمات التوحد أو الاكتئاب أو الفصام، فيجب علينا التفكير فيما إذا كان خلق اضطراب عقلي خطير في حيوان مشابه لنوعنا أمرا مقبولا أخلاقيا[146].

هناك بعض النقاط التي تجدر الإشارة إليها في هذا المقام. إحداها أن أحد الجوانب الرئيسة للاضطرابات النفسية البشرية هو الانفصال dislocation الذي تسببه من حيث التفاعلات الاجتماعية. فقد رأى كل من الفيلسوف الفرنسي ميشيل فوكو Michel Foucault، وعالم الاجتماع في جامعة كاليفورنيا بمدينة

سان دييغو، أندرو سكل Andrew Scull، أنه في الوقت الذي تُعُرِّف فيه على الاضطرابات العقلية في مجتمع ما قبل الصناعة، فإن النظرة إليها لم تكن سلبية بالضرورة، حيث كان المصابون بها يُعتبرون جزءا من طيف السلوك البشري الطبيعي، بل كان البعض ينظر إليهم على نحو أكثر إيجابية، وذلك باعتبارهم ذوي بصيرة visionaries[147]. اقترح فوكو، بمفهومه عن «الحبس الكبير» great confinement، أن المرض العقلي أصبح يُنظر إليه على أنه بلاء في زمن الثورة الصناعية وظهور قوة عاملة منظمة، إذ صار يُنظر إلى الانحرافات عن القاعدة على أنها تهديد للنظام الاجتماعي social order[148].

قد تكون تأثيرات الاضطراب النفسي في نموذج الرئيسيات المختبري دقيقة جدا. وهذا قد يطرح مشكلات في اختيار كيفية تقييم مثل هذه التغييرات في الرئيسيات، ولكنه يعني أيضا أن تأثيرات الاضطراب قد تكون حميدة نسبيا. ولكن ماذا لو أدت هذه التغييرات الجينية إلى كرب نفسي عند الرئيسيات؟ يجب التفكير في كيفية تخفيف هذا الكرب مع استمرار السماح باكتساب معلومات قيمة عن الطرق الجديدة لفهم وعلاج الاضطرابات العقلية عند البشر.

مسألة اللغة

هناك طريقة مختلفة لدراسة وظيفة الدماغ البشري، ألا وهي هندسة الرئيسيات وراثيا لتكون أكثر شبها بالإنسان من حيث عمليات التفكير العامة. نظرا إلى الآثار الأخلاقية، فربما لا يكون مفاجئا ألا يقترح أي علماء حاليا استخدام مثل هذا النهج. ولكن، كطريقة واضحة للبحث في الأساس البيولوجي للوعي consciousness البشري[149]، إنه أمر يحتاج على الأقل إلى النظر فيه من حيث المبدأ. رأينا في الفصل الخامس كيف حُدِّد الجين FOXP2 باعتباره رابطا مهما محتملا في القدرة اللغوية لدى البشر[150]. ولكن بينما أدى إدخال النسخة البشرية من الجين FOXP2 إلى الفئران إلى بعض التغييرات المثيرة للاهتمام في سلوكها، مثل زيادة إصدار الأصوات والقدرة المعززة للعثور على طريقها في المتاهة، فإن الاختلافات الرئيسة بين الفأر والإنسان تعني وجود حدود لتفسير ما تدل عليه هذه التغييرات لفهمنا لوظيفة الدماغ البشري[151].

لذلك، من المحتمل أن يكون من المفيد إدخال الجين FOXP2 البشري في القردة، وتقييم تأثيره في التعلم والذاكرة والوظائف المعرفية cognitive functions الأخرى. قد تكون التجربة الأكثر إثارة للاهتمام هي إدخال هذا الاختلاف الجيني في الشمبانزي، بالنظر إلى أن هذا الحيوان الذي لديه بالفعل القدرة على ربط الرموز المجردة بالأشياء أو الأفعال. الواقع أن استخدام نتائج دراسات تعلم بعض قردة الشمبانزي للرموز التي أجريت في سبعينيات القرن العشرين استُخدمت للقول إن الشمبانزي يمكن أن يتعلم اللغة بطريقة متطورة مثل البشر[152]. تماشيا مع مثل هذه الادعاءات، فإن بعض قردة الشمبانزي، مثل نيم شيمبسكي Nim Chimpsky (تورية على اسم اللغوي الشهير نعوم تشومسكي)، يمكن تعليمها ربط أكثر من 100 رمز بما ترمز إليه، بل زُعم أنها قادرة على بناء جمل بدائية[153].

وتشير المراجعة التي أجريت لاحقا لهذه الدراسات إلى أنه حتى الشمبانزي، الذي يُعلَّم تعليما مكثفا منذ سن مبكرة، يتوقف عن إحراز أي تقدم بعد تعلم مجموعة بسيطة من الرموز والأشياء، وعلى الرغم من أنه يُظهر بعض القدرة على تجميع الأشياء والأفعال معا، فإن هذا يُعتبر بعيدا جدا عن القدرة البشرية لتكوين جمل نحوية معقدة[154]. ولكن ماذا سيكون تأثير إدخال النسخة البشرية من الجين FOXP2، أو الجينات الأخرى التي ثبت الآن أن لها علاقة وظيفية بالجين FOXP2، في القدرة اللغوية للشمبانزي؟[155]. يمكن أن تكون مثل هذه الدراسات مهمة للكشف عن الأساس الوظيفي للغة البشرية في نموذج حيواني، ويمكن أن تقود إلى رؤى جديدة في عيوب اللغة والاضطرابات العقلية مثل التوحد أو الفصام، والتي تتسم بمشكلات في التفاعل الاجتماعي[156]. ولكنها قد تثير أيضا بعض القضايا الأخلاقية الحرجة.

على سبيل المثال، إذا أدى إدخال تغييرات جينية في الشمبانزي إلى تعزيز قدرته اللغوية، فهل يمكن أن يخلق هذا شمبانزيا يتمتع بوعي ذاتي؟ إذا كان الأمر كذلك، فقد يثير هذا الأمر كل أنواع الأسئلة عن تأثير الأسر في الحيوان. وبالطبع قد يخلق أيضا مخاوف من أن هذا النوع من التغيير يمكن أن يؤدي إلى سيناريو سلسلة أفلام «كوكب القردة» Planet of the Apes، حيث تسيطر القردة الناطقة الواعية بذاتها على العالم. في فيلم «نهوض كوكب القردة» Rise of the Planet of the Apes

(العام 2011)، تكتسب القردة الوعي والقدرة على التحدث من خلال فيروس معدل وراثيا يثبت أيضا أنه قاتل للبشر، ما يؤدي إلى إبادة معظم البشرية والقضاء على أي فرصة يمكن أن ينتهزها نوعُنا البشري للحيلولة دون وصول القردة إلى السلطة[157]. من الصعب تخيل فيروس واحد له مثل هذا التأثير، لكن تحرير الجينوم، إلى جانب توافر فهم أفضل للأساس الجيني للغة البشرية، يشير إلى أن توليد قرد واعٍ بذاته قادر على التحدث بلغة الإشارة (لأن القرد الناطق قد يتطلب أيضا هندسةً وراثية للأوتار الصوتية) ليس بالفكرة البعيدة عن الواقع، كما كان يبدو ذات يوم.

تتمثل إحدى الطرق البسيطة لضمان عدم دخولنا في المواقف التي تخلق معضلات أخلاقية تتعلق برفاهية الحيوان وكذلك بالتهديدات المحتملة لسلامة الإنسان في تقييد نوع التعديلات الجينية التي يمكن إجراؤها على القردة والسعادين. ولكن، إذا ثبت أن نماذج الرئيسيات المتطورة لوظيفة الدماغ البشري والخلل الوظيفي ضرورية لفهم وظيفة الدماغ والأساس الجيني للاضطرابات العقلية، فقد نواجه في المستقبل خيارات صعبة بين تعزيز الفهم العلمي وتطوير علاجات جديدة محتملة للاضطرابات النفسية، والمعضلات الأخلاقية التي قد يولدها التلاعب بجينومات أنواع الرئيسيات الأخرى.

مخاوف بشأن الغذاء

ربما لايزال احتمال إنشاء قردة مهندسة وراثيا واعية بالذات بعيدا في هذا الوقت، هذا إذا تحقق على الإطلاق، لكن تأثير تعديل الجينوم على إنتاج الغذاء قد تكون له نتائج فورية في حياتنا. قد يثير هذا أيضا قضايا أخلاقية مهمة، خاصة أن المواد الغذائية المعدلة وراثيا هي بالفعل مثيرة للجدل إلى حد كبير. الواقع أن مقاومة المواد الغذائية الجديدة ليست ظاهرة جديدة. عندما أدخل القيصر بطرس الأكبر البطاطس إلى روسيا في القرن الثامن عشر، بعد فترة طويلة من قبولها في بقية أوروبا، أدى ذلك إلى أعمال شغب بين الفلاحين، الذين رأوا أنها خطة للتخلص من مصدرهم التقليدي للكربوهيدرات – أي الخبز الأسود. وأفاد أحد أفراد مخابرات القيصر بأن «مزاعم الجهل... أي القول إن البطاطا هي فاكهة ملعونة أدت زراعتها إلى عدم مباركة الرب للأرض الروسية بالخصوبة، كانت هي

السبب وراء عصيان الفلاحين في مقاطعة موسكو، الذين دمروا، في بعض القرى، حقول بطاطس بأكملها»[158].

ولم تساعد الإرشادات الحكومية بشأن كيفية طهي وتناول هذه النبتة الجديدة بتاتا. إذ قيل للفلاحين في البداية إن الجزء الصالح للأكل من هذه النبتة هو الثمرة الموجودة على شجيرة البطاطس، وليس الجذر الذي ينمو تحت الأرض. كان هذا الاعتقاد الخطأ عميقا إلى درجة أنه حتى زوجة القيصر كاثرين قدمت وجبة ثمار نبتة البطاطس لزوجها بعد أن قدم لها هذه النبتة، التي كانت تُعرف بفاكهة «التفاح الأرضي» earthly apples، كهدية[159]. في الواقع، كان هناك منطق أعمق في رفض نبتة البطاطس. بالنسبة إلى كثير من الفلاحين، نظروا إلى البطاطس على أنها مؤامرة لزيادة تقليص حقوقهم واستقلاليتهم المحدودة. في النهاية، تغلبت قيمة البطاطس كمصدر للغذاء؛ ومن المفارقات أن المراكز، التي كانت تُعتبر أكثر رفضا لهذه الشجيرة، هي الآن مناطق زراعة البطاطس الرئيسة في روسيا[160].

وقد تركزت المعارضة الأخيرة للمواد الغذائية المعدلة وراثيا حول ثلاثة مجالات رئيسة مثيرة للقلق: السُّمية المحتملة على صحة الإنسان؛ الآثار الضارة في البيئة؛ زيادة تركيز إنتاج الغذاء في أيدي شركات الأعمال الزراعية العملاقة، وذلك كما رأينا في الفصل السادس. حاليا، لا يوجد دليل مقنع على أن المحاصيل المعدلة وراثيا سامة لصحة الإنسان[161]. ولكن أثيرت بعض النقاط المهمة بشأن إمكانية انتشار جينات مقاومة المضادات الحيوية من النباتات المعيارية المعدلة وراثيا إلى البكتيريا الضارة، ما يؤدي إلى نشوء عوامل ممرضة مقاومة للمضادات الحيوية، أو إلى اندماج جينات مقاومة مبيدات الأعشاب في الأعشاب الضارة، وهذا يفضي إلى نمو الأعشاب التي لا يمكن القضاء عليها بمثل هذه المبيدات. لكن هذه المخاوف قد تصبح قريبا شيئا من الماضي، نظرا إلى أنه مع تحرير الجينوم، لم يعد من الضروري استخدام واسمات المضادات الحيوية لإنتاج المحاصيل أو الحيوانات المعدلة وراثيا. والدقة الشديدة في هذه التقنية، والتي يمكن أن تخلق نوعا من التغييرات الجينية الشبيهة بالطفرات التي تحدث على نحو طبيعي، مثل تلك التي تنتج أبقارا بلا قرون أو بطاطس أو خنازير مقاومة للأمراض، قد تجعل المستهلكين ينظرون إلى الأطعمة المعدلة وراثيا من منظور أكثر تقبلا.

من ناحية أخرى، قد لا يحدث ذلك، لأن التعديل الوراثي لأنواع الطعام لايزال مرتبطا بشدة في أذهان كثير من الناس بكائنات غريبة وكابوسية. تظهر مثل هذه المخاوف في الرؤية المستقبلية لإنتاج الغذاء التي تضعها مارغريت أتوود في «أوريكس وكريك». لذلك في أحد مشاهد استرجاع الذكريات، التي يقوم بها جيمي، نرى كيف أضافت شركات الأعمال الزراعية العملاقة طفرات في الطعام وحوَّلته إلى حالة لا يمكن التعرف عليها، وذلك من أجل تلبية احتياجات الشركة[162]. في هذا المجتمع أصبح الدجاج الآن عبارة عن قطع دجاج «تشيكي نوبز» ChickieNobs، وهي عبارة عن كائنات بشعة تتكون من صدر فقط، ولا يوجد لها رأس أو أجنحة أو ريش. أما المواد الغذائية الأخرى مثل بيرغر الصويا «صويا بوي بيرغر» SoyOBoyburgers، فإنها تمثل وفرة من الأطعمة المعالجة بكثافة ذات القيمة الغذائية المثيرة للجدل. وهناك أيضا تلميحات إلى أن الخنزورات التي تُربَّى من أجل استبدال الأعضاء، أو حتى البشر الذين يمكن التخلص منهم من مناطق «بليبلاند» Pleebland - التي تقع خارج المرافق المسورة التي يعيش فيها الأشخاص الأكثر ثراء - قد ينتهي بهم الأمر في بعض المنتجات الغذائية[163].

ونظرا إلى إلغاء جميع الملصقات الغذائية التفصيلية في هذا المستقبل الخيالي، فلا توجد طريقة لإثبات حدوث مثل هذا الغش. من الواضح أيضا أن إنتاج الغذاء أصبح الآن خارج سيطرة المزارعين العاديين تماما. على سبيل المثال، «صُمِّمت شجيرة قهوة هابيكوبا Happicuppa بحيث تنضج جميع حبوبها في وقت واحد، ويمكن زراعة البن في مزارع ضخمة وحصدها بالآلات. لقد أدى هذا إلى إخراج صغار المزارعين من الأعمال التجارية ودفعهم هم وعمالهم على حد السواء إلى مستوى الفقر المدقع»[164]. كل هذا يعطينا إحساسا بمجتمع استُضعف فيه الأفراد العاديون، وصاروا لا يتحكمون فيما هو متاح للأكل أو الشرب - ولا بما يمكنهم إنتاجه.

غذاء للشعب

بالعودة إلى الحاضر، فإن السؤال المهم هو إلى أي مدى يمكن أن تقودنا التقنيات الوراثية الجديدة إلى هذه الرؤية المستقبلية الكابوسية لإنتاج الغذاء، أو ما إذا كان بإمكاننا التطلع إلى استخدامات أكثر إيجابية لمثل هذه التقنيات في

الزراعة. من المهم هنا النظر في كيفية ارتباط إنتاج الغذاء ببنية المجتمع ككل. في النظام الرأسمالي الذي يهيمن على الكوكب، تكون القوة الدافعة هي الربح في النهاية، مما يؤدي إلى دافع مستمر نحو إحداث ثورة في الإنتاج وتوسيع نطاقه. أحد الجوانب الإيجابية لهذا الأمر بالنسبة إلى إنتاج الغذاء هو أن الابتكارات التكنولوجية مثل الثورة الصناعية الأصلية، والثورة الخضراء في الآونة الأخيرة، سمحت بإنتاج الغذاء لمواكبة الزيادة السكانية العالمية. وهذا لا ينطبق فقط على المحاصيل؛ لذلك جادل هيو بنينغتون Hugh Pennington، الأستاذ الفخري لعلم الجراثيم بجامعة أبردين Aberdeen University، بأنه «قبل خمسينيات القرن العشرين، مات عدد كبير من الناس بسبب مرض السل بسبب نقص بسيط في التغذية. وقد أدى التوافر الواسع للبروتينات الحيوانية الرخيصة، سواء الدجاج أو الأسماك، إلى وضع حد لذلك»[165].

ولكن على الرغم من قدرة الزراعة المكثفة على توفير مصدر رخيص للبروتين الحيواني للفقراء، فهناك طريقة أخرى للنظر في هذه القضية وهي فحص جودة مثل هذه الأغذية، واستدامة أساليب إنتاج الغذاء الحالية. على مستوى الجودة، من الواضح أن كثيرا من الأشخاص يتناولون على نحو متزايد الأطعمة «السريعة». وهذا له تداعيات هائلة على الصحة العالمية في المستقبل، حيث توقع تقرير حديث للأمم المتحدة أن ما يقرب من مليار شخص سوف يعانون السمنةَ المفرطة بحلول العام 2025[166]؛ ولذلك على الرغم من أن عددا أقل من الناس يموتون حاليا في الدول المتطورة نتيجة سوء التغذية والأمراض المرتبطة به، فإن الارتفاع السريع في معدلات السمنة بدأ يشكل تهديدا مساويا لحياة الفقراء. وعلى الرغم من أن هذه الممارسة الأخيرة ليست نتاجا مباشرا للزراعة المكثفة، فإنه يمكن للمرء أن يجادل في أنها تشكل جزءا من الخفض العام لجودة المنتجات الغذائية إلى جانب أسعارها.

فضلا على ذلك، إلى جانب هذه الزيادة في اعتلال الصحة الناجم عن النظام الغذائي، هناك أدلة على أن أساليب تربية الماشية المكثفة تثقل كاهل بقية المجتمع بالمشكلات، فقد أدى الاستخدام المفرط للمضادات الحيوية في الزراعة لاحتواء العدوى مثل السالمونيلا إلى انتشار البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية التي تهدد الطب الحديث نفسه. وأظهرت دراسة حديثة أن استخدام المضادات

الحيوية في الزراعة آخذ في الازدياد في جميع أنحاء العالم، لا سيما في الصين، التي استخدمت 15 ألف طن من المضادات الحيوية لهذا الغرض في العام 2010، ومن المتوقع أن تضاعف استهلاكها بحلول العام 2030[167]. كما أن للزراعة المكثفة أيضا تأثيرا سلبيا في رفاه الحيوان، سواء من حيث الحالة الجسدية للماشية أو صحتها النفسية. إذن، فإن السؤال المهم يتعلق بما يمكن أن يضيفه تحرير الجينوم إلى المعادلة، وما إذا كان من المرجح أن يكون تأثيره سلبيا أو إيجابيا في الأغلب. إن القدرة على تطبيق تحرير الجينوم عمليا على أي نوع مستزرع، واستخدامه بدقة غير متوافرة نهائيا في التقنيات السابقة من الهندسة الوراثية، تجب أن تكون بالتأكيد أمرا إيجابيا. على سبيل المثال، رأينا في الفصل السادس كيف يمكن الآن إدخال الاختلافات الجينية المرتبطة بالخصائص الموجودة في الأنواع النباتية أو الحيوانية التي تحدث على نحو طبيعي - مثل مقاومة اللفحة في البطاطس البرية، أو حدوث استجابة خفيفة لحمى الخنازير الأفريقية لدى الخنازير البرية - في المحاصيل أو الحيوانات المستأنسة بسرعة وبتكلفة زهيدة. وهذا من شأنه أن يؤدي من الناحية النظرية إلى انخفاض كبير في الطلب على مبيدات الآفات والمضادات الحيوية. وبالمثل، يجب أن يكون من الممكن الآن إدخال تغييرات تضيف إلى جودة المنتج الغذائي، سواء كان لحم الخنزير قليل الدهن، أو فراولة أكثر نكهة، أو طماطم ناضجة، أو كميات منخفضة من مركبات الكربون بعد قلي البطاطس. والأهم من ذلك أن قدرة تحرير الجينوم على تعديل جينات متعددة في وقت واحد تزودنا بالقدرة على إدخال تغييرات بالجملة، ولكن عالية الدقة؛ لذا سنتمكن من تحويل أنواع النباتات أو الحيوانات تحويلا جذريا بحيث يمكنها تحمل درجات الحرارة القصوى أو الجفاف أو الفيضانات أو التغيرات في حمضية أو ملوحة محيطاتنا التي ستحدث بسبب تسارع الاحترار العالمي.

ولكن أُفصِح أيضا عن مخاوف بشأن استخدام تحرير الجينوم في الزراعة. يتمثل أحد المخاوف في أن هذه التكنولوجيا قد تضع قوة متزايدة في أيدي شركات الأعمال الزراعية العملاقة المهتمة في المقام الأول بتحقيق أقصى قدر من الأرباح على المدى القصير وليس الآثار طويلة المدى في صحة الإنسان أو رفاه الحيوان أو البيئة. ولكن يمكن أيضا النظر إلى تحرير الجينوم على أنه تقنية تمكين متاحة لصغار المنتجين،

وليس فقط للشركات العملاقة، وذلك بطريقة لم تكن ممكنة مع الأشكال السابقة للهندسة الوراثية. هذا مهم، لأن أحد الانتقادات الموجهة إلى أساليب الزراعة وإنتاج الغذاء الحالية كان يتمثل في إدراك الحاجة إلى الاستدامة وقيمة المنتجات محلية المصدر. يُنظر إلى الاستعانة بالمصادر المحلية على أنها مهمة لأنها تقلل من الاستخدام غير الضروري للوقود في النقل، وهي أيضا جزء من الاعتراف العام المتزايد بحقيقة أن المجتمعات المختلفة لديها موارد ومهارات ومتطلبات مختلفة[168].

وليست الأطعمة ذات المصادر المحلية مجرد صرعة في بلدان مثل بريطانيا والولايات المتحدة الأمريكية، بل هناك إحياء للاهتمام بالخضراوات الأصلية في العالم النامي. وصف تقرير حديث عن مطعم شهير في نيروبي كيف «كان موظفو الخدمة يركضون ذهابا وإيابا من المطبخ، ويخرجون أطباقا ساخنة من الباذنجان الأفريقي الأخضر الغامق، ويخنة نبات عرف الديك amaranth الغنية بالطعم وأوراق اللوبيا cowpeas المقلية»[169]. وهذا يتعارض مع ما كان عليه الوضع قبل عدة سنوات، عندما كانت الخضراوات الأوروبية مثل اللفت هي الخضراوات الرئيسة في القائمة. وفقا لكبار خبراء التغذية الأفارقة فإن هذه النباتات الأصلية ليست فقط لذيذة ولكنها أيضا غنية بالبروتين والفيتامينات والحديد والمغذيات الأخرى أكثر من المحاصيل غير المحلية، وهي أكثر قدرة على تحمل الجفاف والآفات. وكما أشارت ماري أبوكوتسا أونيانغو Mary Abukutsa-Onyango - باحثة البستنة في جامعة جومو كيناتا Jomo Kenyatta University في جوجا، كينيا «في أفريقيا، سوء التغذية مشكلةٌ عويصة. نريد أن نرى الخضراوات المحلية تؤدي دورا»[170].

يهتم العلماء، مثل أبوكوتسا أونيانغو في أفريقيا، وكذلك العلماء من في أجزاء أخرى من العالم النامي، بدراسة النباتات المحلية للاستفادة من فوائدها الصحية وتحسينها من خلال التربية الانتقائية. السؤال الواضح هو ما إذا كان يمكن استخدام تحرير الجينوم لتحسين مثل هذه النباتات، كبديل للتركيز على المحاصيل التجارية cash crops التي تدر أرباحا للشركات الكبرى ولكنها لا تقدم الكثير للمساعدة على إطعام الناس العاديين في العديد من البلدان النامية. وفي الوقت نفسه فإن القيمة الجينية المحتملة لهذه المحاصيل لم تغب عن انتباه الباحثين في العالم المتقدم. يعتقد كاليستوس جوما Calestous Juma، مدير مشروع العلوم والتكنولوجيا

والعولمة في جامعة هارفارد، أنه بالإضافة إلى كون هذه المحاصيل المحلية قابلة للتحسين باستخدام تحرير الجينوم، فإنه قد يكون لها «سمات قيمة قد تكون مفيدة للمحاصيل الأخرى»[171]، إذا طورناها بتحرير الجينوم. لكن إذا كان لهذه الخطوات أن تساعد الناس العاديين في العالم النامي، فيجب أن يشارك هؤلاء على نحوٍ صحيح في القرارات المتعلقة بتطوير واستخدام المحاصيل المحلية، وألا يعاملون كمجرد شركاء هامشيين من قبل الشركات الكبرى التي تحرص على تحديد السمات الجينية الجذابة، من دون أن تترك شيئا للسكان المحليين في المقابل.

التحرير لأغراض جمالية

لننتقل من الغذاء إلى العبث؛ إذ يمكن استخدام تحرير الجينوم لأغراض جمالية بحتة. على سبيل المثال، ماذا عن استخدامه لإنشاء حيوانات أليفة مصممة وفق الطلب؟ في أكتوبر 2015 أعلن باحثون في معهد بكين للجينوميات Beijing Genomics Institute أنهم قد صنعوا خنازير صغيرة بتقنية تحرير الجينوم TALEN وسوف يبيعونها كحيوانات أليفة[172]. أُنشئت الخنازير الصغيرة من سلالة صغيرة من الخنازير تعرف باسم باما Bama، وذلك بتعطيل إحدى نسخ الجين الذي يرمز لمستقبِل هرمون النمو. تزن هذه الحيوانات نحو 15 كيلوغراما عندما تصل إلى سن البلوغ، أي ما يماثل وزن كلب متوسط الحجم، مقارنة بـ 100 كيلوغرام لخنزير بالغ عادي. والسعر المعروض لكل خنزير صغير هو 10 آلاف يوان - نحو 1000 جنيه إسترليني. وتُطوَّر هذه الحيوانات لجمع الأموال لتمويل تجارب الخلايا الجذعية وغيرها من الأبحاث التي تجري في المعهد. يقول مدير المعهد يونغ لي Yong Li: «نخطط الآن لتلقي الطلبات لنرى كم سيكون حجم الطلب عليها»[173]. كما سيتمكن العملاء من اختيار لون ونمط فراء خنزيرهم الأليف.

أثار هذا المشروع رعب مجموعات الرفق بالحيوان. تقول بيني هوكينز Penny Hawkins، رئيسة قسم الحيوانات البحثية في الجمعية الملكية البريطانية لمنع القسوة ضد الحيوانات British Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals (اختصارا RSPCA) «هذه الفكرة غير مقبولة تماما. في الماضي، رُبِّيت الحيوانات الأليفة باختيار الحيوانات، جيلا بعد جيل، لإنتاج الصفة المرغوبة. وقد

يؤدي إحداث تغيير هائل دفعة واحدة إلى المخاطرة بإنشاء حيوانات تعاني الكثير من الإعاقات الفظيعة»[174]. كما أعرب بعض العلماء عن حذرهم بشأن المشروع. إذ يقول جينس بوش Jens Boch من جامعة مارتن لوثر في هالي فيتنبرغ Martin Luther University of Halle-Wittenberg بألمانيا، وهو أحد الرواد الأصليين لتقنية TALENs «إنه لأمر مثير للجدل ما إذا كان يجب علينا التأثير في حياة وصحة ورفاهية الأنواع الحيوانية الأخرى الموجودة على هذا الكوكب بطريقة لا مبالية»[175]. لكن، عالم البيولوجيا الإنجابية ويلارد آيستون Willard Eyestone، من جامعة ولاية فرجينيا Virginia State University يقول: «إذا قُيِّم الخنزير الصغير بعناية ووجد أنه متساوٍ في الصحة مقارنة بالخنزير العادي ويختلف فقط من حيث الحجم، فلن يكون هناك مبرر علمي يُذكر لمنع عرضه كحيوان أليف»[176]. ثم يضيف ناقضا رأي الجمعية الملكية البريطانية لمنع القسوة ضد الحيوانات، «يجب أن نضع في اعتبارنا أننا دأبنا على تغيير التركيب الجيني للحيوانات الأليفة عبر آلاف السنين، باستخدام طريقة غير دقيقة نسبيا... وهي التربية الانتقائية، والتي تؤدي في بعض الأحيان إلى حيوانات أدنى صحة. من حيث المبدأ، يجب أن يوفر التحرير الجيني بديلا أكثر إنسانية ويمكن التنبؤ به»[177].

ولكن المخاوف بشأن الحيوانات الأليفة المعدلة وراثيا لا تتعلق فقط بقضايا الرفاه. يخشى بعض العلماء أن استخدام تحرير الجينوم بهذه الطريقة يقلل من أهمية التكنولوجيا في أذهان الجمهور ويمكن أن يؤدي إلى رد فعل عنيف في نهاية المطاف. وقد أوضح ماكس روثتشايلد Max Rothschild، من جامعة ولاية أيوا Iowa State University، هذا الأمر عندما قال: «قد يرى البعض أن الخنازير الصغيرة التي ينتجها التحرير الجيني «لطيفة». لكنها لاتزال خنازير وتتطلب من أصحابها معرفة كيفية تربيتها على نحوٍ صحيح... والأهم من ذلك، أن هذا الاستخدام عديم الأهمية لتحرير الجينات يُقلل من قيمة استخداماته المهمة لتحسين رفاه الماشية ومقاومة الأمراض والإنتاجية»[178]. دانييل فويتاس، الذي، كما رأينا في الفصل السادس، يُعتبر رائدا من رواد تحرير الجينوم في الزراعة، يشعر أيضا بقلق مماثل، حيث يقول: «آمل فقط أن نضع إطارا تنظيميا - أي مبادئ توجيهية إلى الاستخدام الآمن والأخلاقي لهذه التكنولوجيا – يمكننا من الاستفادة من إمكاناتها. أشعر بالقلق

من أن الخنازير الأليفة الصغيرة تشتت الانتباه وتضيف الارتباك إلى الجهود المبذولة لتحقيق هذا الهدف»[179]. قد تعني هذه المشاعر القليل للمستهلكين الراغبين في شراء حيوان أليف غريب. عندما عُرضت الخنازير الصغيرة أول مرة في قمة قادة التكنولوجيا الحيوية الدولية في شينجن Shenzhen International Biotech Leaders في الصين، سرقت الأضواء. يقول لارس بولوند Lars Bolund، عالم الوراثة الطبية في جامعة آرهوس في الدنمارك، الذي ساعد على تطوير الخنازير مع باحثي معهد بكين للجينوميات: «تدافعت الحشود حولنا أكثر من أي جهة أخرى. فقد أحبها الناس. وكان الجميع يريدون حملها»[180].

ليست هذه هي الطريقة الوحيدة التي تُستخدم بها التكنولوجيا الحيوية لإنشاء حيوانات أليفة. كان إدغار ونينا أوتو Edgar and Nina Otto من فلوريدا مرتبطين جدا بكلبهما السير لانسلوت Sir Lancelot من سلالة لابرادور، حتى أنه عندما توفي، أرسلوا بقاياه المجمدة إلى شركة سوام بيوتيك Sooam Biotech في كوريا الجنوبية، واستنسخوا كلبا أطلق عليه الزوجان لانسلوت مجددا Lancelot Encore[181]. كذلك، كان جونيشي فوكودا Junichi Fukuda - مدير إحدى شركات الإنتاج التلفزيونية في طوكيو - عميلا آخر. لقد دفع لشركة سوام لتصنع نسخة طبق الأصل من موموكو Momoko، كلبته النافقة، التي يقول إنها ساندته عبر مصاعب طلاقه وأعطته الكثير من الحب خلال 16 عاما من حياته. يقول: «لقد كانت أفضل حيوان أليف في العالم. إن السبب الذي جعلني قادرا على العمل الجاد وأن أكون أكثر نجاحا هو أنني كنت مع موموكو - إلى هذا الحد كنتُ أحبها»[182]. تتقاضى شركة سوام 100 ألف دولار لاستنساخ حيوان أليف. بالمناسبة، شركة سوام هي من بنات أفكار وو سوك هوانغ. كما رأينا في الفصل الثامن، زعم هوانغ أنه عزل الخلايا الجذعية من الأجنة البشرية المستنسخة، لكن سرعان ما كشف عن ممارساته الاحتيالية وغير الأخلاقية. ولكن، في الوقت نفسه تقريبا الذي ادعى فيه تحرير جنين بشري، أعلن هوانغ أيضا أن فريقه قد استنسخ أول كلب، وهو أفغاني يُدعى سنوبي Snuppy، وفي هذه الحالة كان الادعاء صحيحا[183]. الواقع أنه حتى في ذروة الفضيحة كان هوانغ يعمل بالفعل على تأسيس شركة سوام، بدعم من مانحين من القطاع الخاص. ويظهر نجاحها

الحالي أن هوانغ كان بارعا في إعادة إحياء مسيرته المهنية مثلما هو بارع في إنشاء نسخ مستنسخة من الحيوانات الأليفة.

هندسة فائز

لنكتفي بهذا القدر من الحديث عن استخدام الاستنساخ لإحياء حيوان أليف نافق. ولكن، ماذا عن استخدام التقنيات الجينية الجديدة لإنشاء حيوان يمكنه أن يدر الكثير من المال من خلال تحسين أدائه الرياضي، مثل حصان السباق معدل الجينوم؟ سباق الخيل هو ثاني أكثر الرياضات شعبية بين المتفرجين في بريطانيا، حيث يحضرها أكثر من 6 ملايين متابع كل عام؛ توظف هذه الرياضة نحو 90 ألف شخص وتدر 3.7 مليارات جنيه إسترليني سنويا للاقتصاد[184]. تربية خيول السباق هي تجارة كبيرة. خذ مثلا فرانكل Frankel – أعظم وأنجح سلالة أصيلة في تاريخ السباقات الحديث. لا يقتصر الأمر على أن فرانكل نفسه تقدر قيمته بأكثر من 100 مليون جنيه إسترليني، ولكن بالنسبة إلى الفرسة التي تتزاوج به على أمل إنتاج فائز مماثل، فإن ذلك يكلف 125 ألف جنيه إسترليني. وكما هي الحال بالنسبة إلى الرياضيين من البشر، فإن الفطرة والتنشئة تساعدان على تكوين حصان سباق عظيم، مع الأخذ في الاعتبار أن نظام التدريب في غاية الأهمية. ولكن دور الوراثة يتضح من خلال حقيقة أن جميع الخيول الأصيلة الموجودة في العالم تقريبا والبالغ عددها نصف مليون هي مستمدة من 28 سلفا ولدوا في القرنين الثامن عشر والتاسع عشر. كما أنه يمكن تعقب نسب نحو 95 في المائة منها إلى فحل واحد فقط – وهو دارلي العربي Darley Arabian المولود في العام 1700[185].

والمثير للدهشة أنه لايزال من النادر استخدام التحليل الجيني لتحديد طاقات خيول السباق واحتمالات أن تكون هي الفائزة في السباقات؛ وبدلا من ذلك، تتخذ قرارات التوليد عادة من خلال دراسة النسب - أي سجلات السلالات ونتائج السباقات عبر عدة أجيال. وهناك مشكلة في الاعتماد على النسب وحده كدليل للجودة، فالجد الذي يعود إلى خمسة أجيال لا يسهم إلا بنسبة 3 في المائة من الحمض النووي للحيوان. ويعتبر الحصان المعروف باسم غرين مونكي Green Monkey مثالا على مخاطر الاعتماد على سلالات الدم. في العام 2006 بيع هذا

المهر الذي يتمتع بنسب لا تشوبه شائبة مقابل 16 مليون دولار. ولكنه شارك في أربع سباقات فقط وفشل في تحقيق أي فوز. في محاولة لتحسين الأمور، أسس العالم البريطاني ستيفن هاريسون شركة ثروبريد جيناتيكس ليمتد Thoroughbred Genetics Limited في كانتربري في العام 2000. وكانت هذه الشركة الأولى التي تقدم تحاليل فحص الحمض النووي لتقييم أداء حصان السباق. باستخدام مثل هذه الأساليب لتحديد أفضل مزيج من ذكر وأنثى الخيل، كان أكبر نجاح لهاريسون هو الحصان المعروف باسم سيكريد تشويس Sacred Choice، حيث حقق تسعة انتصارات في 37 سباقا. لكن بالنظر إلى المعايير التقليدية، فإن أمه، سيكريد هابيت Sacred Habit، لم تكن ذات شأن. يقول هاريسون: «لقد بيعت سيكريد هابيت لأنها كانت حيوانا مُجهدا. ولكنها ولدت هذا الحصان الذي فاز عدة مرات بسباقات المجموعة الأولى»[186].

حتى وقت قريب، كان نوع التحليل الجيني المتاح فقط يوفر تقديرا منخفض الدقة للإمكانات الرياضية للخيل. ولكن التعرف على السلسلة الكاملة لجينوم الحصان في العام 2009 جعل من الممكن البدء في تحديد الاختلافات الجينية المعينة التي تحدد فرس السباق العظيم. في العام 2010 اكتشفت إيميلين هيل Emmeline Hill من جامعة يونيفرسيتي كوليدج دبلن University College Dublin أن الاختلافات في جين الميوستاتين، الذي يرمز لبروتين ينظم نمو العضلات ونوع ألياف العضلات، هي التي تحدد نوع السباق الذي يناسب الحيوان أكثر وما إذا كان سينمو على نحوٍ مبكر. وتقدم شركتها «إيكوينوم» Equinome، ثلاثة اختبارات للمالكين والمدربين، بما في ذلك اختبار بشأن هذا الجين الفردي المتخصص في «السرعة». يقول دونال رايان Donal Ryan، المدير الإداري لشركة «إيكوينوم»: «كانت هذه هي المرة الأولى التي يحدد فيها أي شخص جينا واحدا ويربطه بسمة رياضية في سلالة أصيلة. إنه لأمر مدهش حقا أن يكون لجين واحد مثل هذه الأهمية، لكنه كذلك»[187].

ولكن، على الرغم من قيمة مثل هذه الاختبارات لتحديد أفضل الأزواج، فإن إنشاء فائز عظيم يظل مسألة حظ، وذلك للسبب المذكور في الفصل الثاني – وهو أن خلط ومطابقة جينومات الأب والأم التي تحدث أثناء تكوين البويضة والحيوانات

المنوية تؤدي غالبا إلى نتائج غير متوقعة في النسل. لايزال سايمون مارش Simon Marsh، أحد كبار مربي الخيول، متشككا بشأن بعض الادعاءات التي تُقدم بشأن قيمة التحليل الجيني في اختيار أفضل الأزواج، حيث يقول: «يمكنك التنبؤ، إذا كنت في الصف الأول من سباق الفورمولا وان بأنك على الأرجح ستفوز بالجائزة الكبرى. ولكن إذا كان لديك أعظم فحل في العالم وأفضل أنثى في العالم، فإنه لا يوجد سبب يحول دون هزيمة ذريتهما من قبل حصان لا تتجاوز قيمته 10 في المائة من سعرها»[188].

قد يكون هذا التشاؤم في غير محله إذا أدخلنا عاملا آخر في المعادلة - أي التقنيات التي يستعرضها هذا الكتاب. إحدى الإستراتيجيات الواضحة تتمثل في استنساخ حصان سباق عظيم. حاليا، يحظر نادي الجوكي Jockey Club استخدام الخيول المستنسخة، على الرغم من أن أحد المؤشرات على تغيير وجهات النظر بشأن هذا الأمر كان قرار الاتحاد الدولي لرياضات الفروسية International Federation for Equestrian Sports في العام 2012 بالسماح للخيول المستنسخة بالمنافسة في الألعاب الأولمبية المستقبلية[189]. في الولايات المتحدة الأمريكية، خسرت اللجنة الحاكمة لسباقات الخيول الربعية quarter horse racing – أي مسابقات الجري السريع لمسافات قصيرة بين الحيوانات الصغيرة – الطعن القانوني ضد حظرها للحيوانات المستنسخة، مما شكل سابقة قانونية قد تؤثر أيضا في سباقات الهُجن الأصيلة thoroughbred racing[190]. لكن الاستنساخ لايزال عملية غير فعالة نسبيا ويمكن أن تؤدي إلى مشكلات اعتلال صحة بعض الذرية الناتجة. كما أنه لا يمكن استخدامه على الخيول الميتة، إلا إذا حُفظت بالتبريد.

في المقابل، مع ظهور مزيد من الأفكار بشأن مساهمة الاختلافات الجينية المحددة في بيولوجيا خيول السباق، قد يُستخدم تحرير الجينوم في المستقبل لضبط أداء الحصان، أو حتى لإعادة إنشاء الاختلافات الجينية التي جعلت الحصان النافق فائزا. على سبيل المثال، يمكن أخذ الحمض النووي من جثة حصان مشهور واستخدامه دليلا لتحرير الجينوم. أحد أشهر الخيول في تاريخ السباقات البريطانية هو ريد روم Red Rum، الذي فاز بسباق الحواجز الوطني الكبير ثلاث مرات. وقد نفق هذا الأسطورة الرياضية في العام 1995، ودُفن عند خط النهاية في ملعب أينتري

Aintree في ليفربول حيث يقام السباق، ورأسه يواجه موضع المركز الفائز[191]. لذلك، ربما يمكن الحصول على عينة من الحمض النووي من بقايا ريد روم، وتحديد تسلسل جينومه واستخدامه دليلا لتحرير جينوم حصان فائز عظيم آخر. ولكن هل يعتبر هذا تدنيسا لذكرى هذه الأسطورة الرياضية أم أنه ممارسة مقبولة في السعي إلى تخليق فائز آخر؟ وما الذي يمكن أن تفعله القدرة على التدخل الجيني لمنح الأفضلية لأحد الأحصنة بالنسبة إلى طبيعة هذه الرياضة؟

إعادة صنع الماموث

إذا لم تكن مشاهدة الخيول وهي تجري حول مضمار موضوعا محبذا لديك، فقد تكون مهتما بالحيوانات الأكبر حجما - مثل الماموث الصوفي. بعض المختبرات عازمة على محاولة إحياء أيقونة العصر الجليدي هذه باستخدام أحدث التقنيات. على وجه الخصوص، بالإضافة إلى جمع الأموال من خلال استنساخ الحيوانات الأليفة النافقة، تسعى شركة سوام بيوتيك التي أنشأها وو سوك هوانغ إلى تحقيق هذا الهدف. استنسخت الشركة أخيرا ذئب القيوط coyote المهدد بالانقراض، وتخطط لاستخدام هذه التقنية لإعادة توطين الأنواع المهددة بالانقراض مثل الذئاب الإثيوبية، والذئب الأحمر الأمريكي، والليكاون Lycaon أو الكلب البري الأفريقي[192]. ولكن تركيز سوام على نحوٍ خاص على الماموث الصوفي هو الذي استحوذ على انتباه معظم المعلقين.

في الآونة الأخيرة، أنشأ علماء من الشركة تعاونا مع باحثين من جامعة شمال شرق روسيا الفدرالية North-Eastern Federal University في ياكوتسك، جمهورية ساخا في سيبيريا، لاستنساخ هذا الحيوان الثديي المنقرض منذ فترة طويلة[193]. في ظل عدم وجود ماموثات حية، سيعتمد النجاح على العثور على ماموث ميت محفوظ جيدا في سهول التندرا المتجمدة، واستخراج إحدى خلاياه، وزرع نواة الخلية في بيضة فيل أُزيلت نواتها. وأخيرا، سيزرع الجنين المستنسخ الناتج في أنثى فيل. لتحقيق هذا الهدف، يسافر علماء سوام كل صيف إلى سيبيريا، ويبحثون أعمق وأعمق في الدائرة القطبية الشمالية، بحثا عن عينة ضخمة مناسبة للاستخدام في عملية الاستنساخ. يقول إنسونغ هوانغ Insung Hwang، الباحث في شركة سوام:

«الهدف هو العثور على شيء أفضل من أي شيء وجدناه من قبل». ثم يضيف «لهذا السبب نذهب في رحلات استكشافية كل عام. ولهذا السبب نحاول تحسين تقنياتنا للحفاظ على الأنسجة أثناء النقل - حتى إننا أنشأنا مختبرا في ياكوتسك لتقليل وقت نقل العينات من روسيا إلى كوريا»[194]. وفي أكتوبر 2015 تعززت الآمال بإمكانية عزل نوى قابلة للحياة من هذه البقايا مع اكتشاف قطع محفوظة من جلد الماموث المجمد على جزر لياكوفسكي بالساحل الشمالي لسيبيريا[195].

ليس الجميع مقتنعا بإمكانية إعادة توليد الماموث بهذه الطريقة. فالأمر لا يقتصر على احتمال أن الحمض النووي الموجود في خلية الماموث المتجمدة منذ آلاف السنين قد يكون متشظيا على نحوٍ يحول دون حدوث استنساخ ناجح. بل إنه من غير الواضح ما إذا كان جنين الماموث، سواء في مراحل تطوره الأولى أم اللاحقة، سيكون متوافقا مع أمٍ فيلة. ولكن قد تكون هناك طرق أخرى لتحقيق هذا الهدف. يحاول جورج تشيرش إعادة إنشاء ماموث بانتهاج مسار مختلف في جامعة هارفارد. استنادا إلى معلومات من جينوم الماموث المُسلْسَل، استخدم تشيرش أخيرا تقنية «كريسبر/كاس9» لإدخال الاختلافات الجينية، التي أعطت هذا النوع من الفيلة آذانها الصغيرة والدهن الموجود تحت جلدها وشعرها الطويل، إلى جينوم الفيل[196]. إذا نجح هذا الحيوان المهجن في البقاء على قيد الحياة، فسيقوم فريق تشيرش في المرحلة التالية بهندسة فيل يمكنه العيش في البرد. يعتقد تشيرش أن توسيع نطاق الفيل إلى مناخات أكثر برودة يمكن أن يساعد على إبعاده عن الصراعات البشرية التي تعرض الفيلة الآسيوية والأفريقية لخطر الانقراض. لاحقا، بعد أن تكتسب الأفيال المصممة هندسيا موطئ قدم، سيحاول فريق تشيرش إحياء الماموث من خلال دمج كميات أكبر من الحمض النووي للماموث في الأفيال الهجينة[197].

السؤال الذي قد يُطرح في هذا المقام، حتى لو كان مثل هذا المشروع ممكنا علميا، هو لماذا قد يرغب أي شخص في إعادة توليد الماموث. التبرير الذي يقدمه تشيرش هو تبرير إيكولوجي. إذ يقول: «قبل 4 آلاف عام، كانت سهول التندرا في روسيا وكندا تتكون من نظام إيكولوجي أكثر ثراء يعتمد على العشب والجليد. أما اليوم فهي آخذة في الانصهار، وإذا استمرت هذه العملية، فإن كمية غازات الدفيئة التي ستسبب إطلاقها تفوق ما قد ينبعث من جميع غابات العالم في حال احترقت.

وإعادة الماموث إلى سهول التندرا قد تجنبنا بعض آثار الاحترار»[198]. ويعتقد تشيرش أن الماموث يمكن أن يبقي المنطقة أكثر برودة من خلال أكل العشب الميت؛ مما يسمح بوصول أشعة الشمس إلى العشب الربيعي، الذي تمنع جذوره العميقة انجراف التربة؛ ويؤدي ذلك بدوره إلى زيادة الضوء المنعكس تعويضا عن آثار إزالة الأشجار التي تمتص ضوء الشمس؛ وإحداث ثقوب في الثلج ليتمكن الهواء المتجمد من النفاذ إلى داخل التربة. لكن ستيوارت بيم Stuart Pimm، الإيكولوجي من جامعة ديوك، يعتقد أن محاولة إحياء هذا النوع «تتجاهل تماما الحقائق العملية تجاهلا تاما لما يعنيه مبدأ الحفاظ على الأنواع conservation»[199]. وعلى الرغم من الأساس المنطقي الذي قدمه تشيرش فإنه من الصعب عدم الشعور بأن أحد الأسباب غير المعلنة لإعادة إنشاء الماموث يتمثل في قيمة الإثارة الناجمة عن رؤية هذه الحيوانات العظيمة تمشي على الأرض مجددا.

الدجاج الديناصوري وأحادي القرن

هذا يقودنا إلى التساؤل عما إذا كان من الممكن إعادة الديناصورات إلى الحياة، كما هي الحال في فيلم الحديقة الجوراسية Jurassic Park. كانت الفرضية المهمة للفيلم الأول في السلسلة هي أنه يمكن إعادة توليد الديناصورات بتحليل واستخدام المعلومات من جينومات أنواع الديناصورات التي يبلغ عمرها 80 مليون عام والموجودة في عينات من الحمض النووي القديم. كانت إحدى الأفكار أن مثل هذا الحمض النووي يمكن العثور عليه في الحشرات المحفوظة في الكهرمان، والتي امتصت دماء الديناصورات[200]. بعد تحديد تسلسل الحمض النووي الجينومي الكامل، يمكن إعادة توليد الديناصور بإعادة بناء جينومه باستخدام جينوم الزواحف الحالي كقالب. الواقع أنه في العام 1993، عندما أُطلِق أول فيلم من سلسلة أفلام «الحديقة الجوراسية»، لم تبدُ هذه الفكرة ضربا من الخيال. فقبل يومين من إطلاق هذا الفيلم، أعلن راؤول كانو Raúl Cano وزملاؤه من جامعة ولاية كاليفورنيا بوليتكنيك California Polytechnic State University أنهم سلسلوا الحمض النووي لسوسة weevil يبلغ عمرها 120-135 مليون سنة مغلفة بالكهرمان[201]. بعد عام، أعلن سكوت وودوارد Scott Woodward - من جامعة بريغهام يونغ

Brigham Young University في يوتا - أنه وفريقه قد سلسلوا الحمض النووي لعظم ديناصور. يقول وودوارد: «أنا واثق من أن لدينا تسلسل الحمض النووي الذي ينتمي إلى جزء من عظم يعود إلى العصر الطباشيري. واستنادا إلى الأدلة الظرفية، نعتقد أنه ديناصور»[202]. لكن مع تطوير الباحثين تقنيات تحليل الحمض النووي القديم، فإنهم بدأوا يدركون أن تلك الإعلانات المبكرة كانت مثيرة إلى درجة لا تُصدق. يمكن لعلماء الوراثة الآن استرداد ودراسة الحمض النووي للأشكال المنقرضة – مثل طائر الموا، ودب الكهوف، وإنسان النياندرتال - من بقايا محفوظة جيدا، لكن المواد الجينية تبدو هشة جدا بحيث لا يمكن أن تدوم عشرات الملايين من السنين[203]. والآن يبدو أن التسلسلات القديمة ملوثة بمواد من مصادر حديثة.

ولكن، ربما كان العلماء يبحثون في المكان الخطأ، حيث تبين أن أحفاد الديناصورات موجودة في كل مكان حولنا، على شكل طيور. وعلى الرغم من أن طائر الزرزور starling، أو حتى النسر الذهبي golden eagle، لن يحرك نبضات قلبك مثلما يحركها الديناصور التيرانوصوروس ركس Tyrannosaurus rex، فالطيور، بما في ذلك الدجاج الداجن، أقرب وراثيا إلى الديناصورات مما كان يتصور سابقا. كانت فكرة أن الطيور تطورت من الديناصورات موجودة منذ العام 1860، عندما اكتشف العلماء الألمان حفرية لكائن أطلقوا عليه اسم آركيوبتركس Archaeopteryx، من الإغريقية القديمة ArchaĪos وتعني قديما وPtéryx وتعني جناحا[204]. كان للأركيوبتركس أجنحة وريش، ولكن بدا شبيها جدا بالديناصور. ولكن مقارنات جينومات الطيور والزواحف هي التي أكدت أن أصدقاءنا ذوي الريش قريبون جينيا جدا من أسلافهم الديناصورات. والآن يريد بعض العلماء إنشاء كائن حي يشبه الديناصورات بتعديل جينوم الطيور. أحد هؤلاء العلماء هو جاك هورنر Jack Horner من جامعة ولاية مونتانا Montana State University[205]. عندما كان طفلا كان لديه حلمان: أحدهما أن يكون عالم أحافير palaeontologist والآخر أن يكون لديه ديناصور أليف. تحقق حلمه الأول عندما كان في الثامنة من عمره فقط، حيث وجد هورنر عظمة ديناصور بالقرب من منزله في مونتانا. ومنذ ذلك الحين، اكتشف العديد من بقايا الديناصورات - بما في ذلك الأجنة في البيض. كان أحد الاكتشافات الرئيسة لهورنر أن بعض الديناصورات بنت أعشاشا، وعاشت في مستعمرات، واهتمت بصغارها[206].

لكنه الجزء الثاني من حلم هورنر هو الذي تبين أنه الأكثر إثارة للجدل. نظرا إلى أن الطيور هي سلالة تطورت من الديناصورات، يعتقد هورنر أن لديها حمضا نوويا خامدا dormant DNA، والذي إذا نُشِّط، يمكن أن يسمح لها بتطوير بعض السمات التي تمتلكها الديناصورات، مثل الأسنان والأيدي ثلاثية الأصابع والذيل. يقول هورنر: «في رأيي، فإن إنشاء ديناصور هو أكبر مشروع. إنه مثل مشروع القمر. نحن نعلم أنه يمكننا القيام بذلك – لكن الأمر يستغرق وقتا ومالا فقط. وسوف ننجزه. سنصنع حيوانا شبيها بالدجاج الديناصوري في القريب العاجل»[207].

لإثبات أن مثل هذه الأفكار ليست غريبة تماما، صمم العلماء أخيرا جنين دجاج له منقار يشبه أنف الديناصور وحنكه، وذلك على غرار أنف الديناصورات الصغيرة ذات الريش، مثل فيلوسيرابتور Velociraptor. قاد الدراسة بهارت أنجان بهولار Bhart-Anjan Bhullar من جامعة ييل في نيو هافن وأرخات أبزانوف Arkhat Abzhanov من جامعة هارفارد، اللذان قالا إنهما لم يشرعا في هذا المشروع لإنشاء «دجاجة ديناصورية»[208]. بل كانا مهتمين بفهم العمليات الجزيئية التي أدت إلى تطوير المنقار، وهو سمة أساسية في تشريح الطيور. ويقول بهولار: إن المنقار يُعتبر أيضا جزءا من الهيكل العظمي للطيور «تنوع تنوعا واسعا وجذريا»[209]. ولكن على الرغم من هذا التنوع - بدءا من طيور النحام وصولا إلى طيور البجع - لا يُعرف سوى القليل جدا عن «ماهية المنقار في الواقع»، كما يقول بهولار. ثم يضيف: «أردت أن أعرف ما المنقار من الناحية الهيكلية والوظيفية، ومتى حدث هذا التحول الكبير من أنف الفقاريات الطبيعي إلى تلك البُنى الفريدة جدا المستخدمة في الطيور»[210].

لدراسة هذا السؤال نظر الباحثون في جينومات سلسلة من الكائنات الحية التي تتراوح بين الفئران والإيمو والتمساح، والسحالي والسلاحف. وقد وجدوا أن الطيور لديها مجموعة فريدة من الجينات ذات الصلة بتطور الوجه، والتي تفتقر إليها الكائنات غير المنقارية. وعندما أسكتوا هذه الجينات، عادت بنية المنقار إلى حالتها الأصلية. وكذلك فعل عظم الحلق في سقف الفم. في الوقت الحالي ليس لدى بهولار أي خطط، أو موافقة أخلاقية، لتفريخ دجاج مزود بخطم. لكنه يعتقد أن هذا الدجاج كان سيتمكن من البقاء على قيد الحياة «ويكون على ما يرام». يقول

بهولار: «لم تكن هذه تعديلات جذرية. إنها أقل غرابة بكثير من العديد من سلالات الدجاج التي طورها هواة ومربو الدجاج»[211].

ما التغييرات الجينية الأخرى المطلوبة لجعل الدجاج أشبه بالديناصورات؟ يعتقد جاك هورنر أنه بالإضافة إلى تغيير المنقار، يلزم إجراء تعديلات أخرى لتخليق «دجاجوصورص» chickenosaurus. لذلك كان على العلماء أن يعطوها أسنانا وذيلا طويلا، وأن يعيدوا جناحيها إلى ذراعين ويدين. يشبه هورنر ذلك بتحويل ذئب إلى كلب شيواوا، ولكن خلال فترة زمنية وجيزة[212]. ولكن، لا يعتقد الجميع أن المهمة ستكون سهلة جدا. يعتقد بهارت أنجان بهولار أنه إذا استُعيدت الميزات الشبيهة بالديناصورات، فلايزال من الممكن ألا تعمل على نحو صحيح، حيث يقول: «ربما يمكنك إعطاؤه أصابع دجاج، ولكن إذا لم تتصل العضلاتُ الصحيحة بالأصابع، أو إذا لم يُوصَّل الجهاز العصبي والدماغ على نحوٍ صحيح للتعامل مع يد ذات أصابع منفصلة، فقد تضطر إلى القيام بقدر كبير من الهندسة الإضافية»[213].

بالطبع، هناك أسباب أخرى لمخاوف العديد من الناس بشأن محاولة العلماء إعادة إنشاء أنواع الديناصورات المنقرضة، لا سيما إذا كانوا قد شاهدوا أيا من أفلام الحديقة الجوراسية، حيث تنتهي الأمور عموما على نحوٍ سيئ. ولكن، لا يبدو أن مثل هذه المخاوف سَتردع هورنر. بل هو يعتقد أن تحرير الجينوم يمكن استخدامه ليس فقط لإحياء الحيوانات المنقرضة ولكن حتى لإنشاء مخلوقات أسطورية. يقول: «على رغم أن هذا الأمر يبدو عبثيا وجنونيا، فإنني أعتقد بصدق أنه حتى قبل أن ننشئ دجاجة ديناصورية، يمكننا توليد الكائن الأسطوري أحادي القرن unicorn. أليس من الممتع أن يكون لديك أحادي القرن؟ أعني، فقط فكر في إمكانيات صنع مخلوقات أسطورية - من خلال مزج ومطابقة الخصائص المختلفة[214]! لكن من المرجح أن تتعلق كبرى المعضلات باستخدام التكنولوجيا الحيوية لتحويل الأنواع البشرية أو إنشاء كائنات شبيهة بالبشر.

إعادة صنع البشرية

في جزء «الموهبة مولودة أم مصنوعة؟»، ناقشنا لماذا قد لا يكون استخدام تحرير الجينوم لتوليد «أطفال مصممين وفق الطلب» ويتمتعون بخصائص مرغوبة،

مثل الذكاء العظيم أو القدرة الموسيقية أو الرياضية، بالأمر السهل، هذا إذا كان ذلك ممكنا على الإطلاق. على رغم ذلك، من المهم أيضا التفكير في مسألة كيف أن زيادة الوعي بدور الوراثة في تكوين فرد بشري بالإضافة إلى التقنيات التي ناقشناها في هذا الكتاب - مثل تحرير الجينوم، وكذلك تقنية البصريات الوراثية وتكنولوجيا الخلايا الجذعية والبيولوجيا التخليقية - قد تغير البشرية في المستقبل. على سبيل المثال، ماذا لو ثبت حقا أنه من الممكن إنشاء خنازير معدلة الجينوم يمكن زرع قلوبها وبنكرياسها ورئتها وأكبادها في الأشخاص الذين يحتاجون إلى هذه الأعضاء؟ أو ماذا عن الكائنات المولدة من الخنازير والبشر باعتبارها مصدرا حقيقيا للأعضاء البشرية؟ هل يعني هذا أن حياة الإنسان ستمتد إلى حد كبير، لأن أي فشل في الأعضاء الحيوية للشخص سيُصلح بزراعة عضو آخر، نحصل عليه بسعر يعادل تقريبا سعر شراء بعض شرائح اللحم من الجزارين؟ وإذا أصبحت مثل هذه الإستراتيجية شائعة في الطب، فهل سيؤدي ذلك إلى تغيير تصورنا لما يعنيه أن تكون إنسانا، أم أن الحصول على أعضاء احتياطية بهذه الطريقة سيعتبر ببساطة بمنزلة الحصول على سماعة أذن أو منظم ضربات القلب؟

بالطبع، لايزال هناك السؤال بشأن ماذا يحدث عندما يفشل العضو البشري الأكثر تميزا على الإطلاق – أي دماغ الشخص. لأنه حتى لو كان من الممكن إطالة عمر الإنسان على نحوٍ كبير عبر سلسلة من عمليات زرع القلب أو الكبد أو الكلى أو الرئة المهندسة وراثيا، فإن هذا الأمر قد لا يكون ذا فائدة تذكر في ظل عدم وجود وسائل لتجديد شباب الدماغ. نحن جميعا على دراية على نحوٍ متزايد بمشهد الأمراض التنكسية مثل مرض ألزهايمر الذي يحرم كبار السن من قدراتهم العقلية ومن الكثير من سمات شخصيتهم الفردية. لذلك يبدو من المرجح أن مثل هذه المشكلات ستزداد أكثر فأكثر مع إطالة عمر الأشخاص، ما لم نجد طرقا لفهم هذه الأشكال من الخرف وعلاجها على نحوٍ أفضل. هنا، سيعتمد الحل على اكتساب العلماء فكرة أوضح عن التغيرات الجزيئية والخلوية التي تكمن وراء الخرف، ومن ثم تحديد أهداف دوائية جديدة. ولكن هناك أيضا احتمال أن تُكوَّن في يومٍ ما بُنى دماغية بشرية من الخلايا الجذعية الجنينية أو الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات لعلاج الاضطرابات التنكسية مثل مرض

ألزهايمر ومرض باركنسون، وحتى تلك التي تؤثر في الشخصية، مثل الاكتئاب أو الفصام أو الاضطراب ثنائي القطب.

بغض النظر عن جوانب السلامة لإدخال العصبونات المولدة اصطناعيا في الدماغ، سنحتاج إلى التأكد أن مثل هذه الخلايا لن تشكل أوراما. هناك أيضا سؤال بشأن ما إذا كانت مثل هذه العصبونات قد تغير الشخصية. ولكن بعد ذلك، في المستقبل، هل يمكن حتى استخدام تقنية الخلايا الجذعية لهندسة أشخاص يتمتعون بمزاج متفائل على نحوٍ دائم؟ وإن لم يكن من خلال تقنية الخلايا الجذعية، فهل يمكن تحقيق نتيجة مماثلة باستخدام تقنية البصريات الوراثية أو غيرها من التقنيات التي تتلاعب بالنشاط العصبي، أو حتى التعبير عن الجينات، باستخدام المجالات المغناطيسية أو إشارات الراديو؟ لكي يكون هذا ممكنا، ستحتاج أدمغة الأفراد إلى الهندسة الوراثية للاستجابة بالطريقة الصحيحة، ولكن مع التقدم المستقبلي في تعديل الجينوم، فليس من المستبعد أن يصبح هذا الأمر روتينيا. إذا كان الأمر كذلك فإن هذا يثير احتمالا أكثر إثارة للقلق، وهو أن مثل هذه التكنولوجيا يمكن استخدامها لغسل أدمغة الناس لقبول نظام سياسي قمعي أو لمحو بعض الذكريات وزرع ذكريات كاذبة. ستكون هناك حاجة إلى ضمانات ضد إساءة استخدامها.

إن استبدال أو تجديد الأعضاء البشرية هو إحدى الطرق التي يمكن من خلالها تغيير حياة الإنسان على نحوٍ جذري في المستقبل. ولكن هل يمكن أن يسمح تعديل الجينوم في يوم من الأيام للبشر باكتساب خصائص جديدة تماما، مستعارة من بقية مملكة الحيوان؟ على سبيل المثال، هل يمكن أن يكتسب الإنسان القدرة على اكتشاف الروائح الحساسة مثل الكلب، وامتلاك الرؤية الليلية للقط، أو حتى القدرة على البقاء تحت الماء فترات طويلة من الزمن مثل الدلفين؟ هناك مشكلة محتملة تتمثل في أن هذه الخصائص قد تطورت على مدى ملايين السنين جنبا إلى جنب مع التغييرات الأخرى التي تتضافر لإعطاء هذه الكائنات خصائصها الفريدة. لذلك ليس من الواضح بأي حال من الأحوال ما إذا كان بالإمكان هندسة هذه الخصائص داخل الإنسان بطريقة وظيفية، من دون أن يكون لها آثار ضارة في بقية الجسم البشري.

هناك احتمال آخر: قد تسمح الأدوات الإلكترونية للإنسان باكتساب مثل هذه الخصائص. يمكن أن تتضمن مثل هذه الإستراتيجية دمجا بين الأجهزة

الإلكترونية وغرسات الأنسجة، التي ربما تكون مشتقة من خلايا جذعية مُستحثة متعددة القدرات ومخصصة لشخص معين. في كلتا الحالتين، هل يعني هذا أنه في المستقبل، قد تمر البشرية بتنوع يؤدي إلى نشوء أفراد يتمتعون بخصائص مختلفة تماما، اعتمادا على سمة الحيوان التي يحبونها؟ وهل سيتمكن الناس في المستقبل من تحويل أطفالهم الذين لم يولدوا بعد بهذه الطريقة، من خلال هندسة أجنة باستخدام التلقيح الاصطناعي، وذلك بطريقة تضفي على الأطفال المصممين وفق الطلب بعدا آخر أكثر جذرية؟

يقودنا هذا الدمج المحتمل للإلكترونيات والهندسة الحيوية إلى احتمال آخر - وهو إمكانية ربط الدماغ البشري الذي ينمو في مزرعة مختبرية قد يكون مرتبطا بمدخلات حسية sensory inputs تسمح له بالاستكشاف وربما التعلم. يمكن بعد ذلك السماح لمثل هذا الدماغ بأن يصبح جهاز التحكم داخل حاسوب أو روبوت. في حين أن مثل هذا السيناريو قد يبدو كأنه حبكة لفيلم رعب سيئ، فإن التطورات الحديثة في مزارع أدمغة الإنسان المختبرية المشتقة من الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات من النوع الموصوف في الفصل الثامن تعني أنه لم يعد من الممكن استبعاد هذا الاحتمال على أنه خيال محض. بالطبع، سيكون هناك العديد من القضايا الأخلاقية في التعامل مع الدماغ البشري بهذه الطريقة، ولكن لنتخيل أن مثل هذه التجربة قد مضت قدما. ماذا ستكون طبيعة تفاعل مثل هذا الدماغ مع العالم الخارجي؟ هل سينظر إلى نفسه على أنه بشري؟ وما شعوره حيال إدخاله ضمن آلة بهذه الطريقة؟

ولندفع بتجربتنا الفكرية خطوة إلى الأمام، نظرا إلى التطورات الحديثة في إنشاء بُنى ثلاثية الأبعاد تمثل أنسجة وأعضاء بشرية متنوعة، هل من الممكن أنه في يوم من الأيام سيكون بالإمكان دمج أعضاء مختلفة لتكوين إنسان اصطناعي؟ هذه هي الفرضية الرئيسة لفيلم الخيال العلمي الكلاسيكي عداء النصل Blade Runner الذي أُطلق في ثمانينيات القرن العشرين. في هذا الواقع المرير المستقبلي، تُستخدَم تقنية الخلايا الجذعية لإنشاء «نسخ بشرية» replicants، لا تختلف ظاهريا عن البشر البالغين، ولكن هُندِست لتكون لها خصائص مثل القوة الخارقة أو الأجسام الجميلة[215]. وهذه النسخ البشرية عبارة عن عبيد، أُنشئت للمشاركة في القتال

العسكري أو أداء وظائف خطرة، ولإبقاء تلك النسخ تحت السيطرة، فقد صُمِّمت بحيث يكون لها عمر أقصر على نحوٍ كبير. يؤدي هذا إلى صراع عندما تتمرد بعض النسخ البشرية، وهو أمر بُرمِجت على عدم القيام به، مما يُظهر الطرق التي قد لا تحقق بها الهندسة الوراثية دائما النتيجة المرجوة، أو ربما يقدم صورة عن الحرية باعتبارها جزءا من الروح البشرية، سواء كانت مصممة هندسيا أم لا. كل هذا يثير التساؤلات بشأن ما يعنيه أن تكون إنسانا، ولكن أيضا ما نوع المجتمع الذي سيسمح بحدوث انقسام بين البشر «الحقيقيين» وأولئك «المستنسخين» من الخلايا الجذعية البشرية.

آفاق المستقبل

حان الوقت لإنهاء هذا الكتاب. دعونا نَعُد إلى المجتمع كما هو في الجزء الأول من القرن الحادي والعشرين، ونقيم العلاقة بين علميات التكنولوجيا الحيوية التي نوقشت في هذه الصفحات مع ذلك المجتمع. في بداية هذا الكتاب أشرت إلى موقع تطوير تقنيات وراثية جديدة كجزء من خاصيتين بشريتين فريدتين: قدرتنا على صنع الأدوات واستخدامها؛ وإدراكنا الذاتي، والذي يسمح لنا بالتخطيط لكيفية استخدام هذه الأدوات. هذه الصفات هي التي سمحت للبشرية بالتلاعب بالعالم من حولنا - الحي وغير الحي – بهذه الطريقة الرائعة. ونتيجة لذلك تمكن جنسنا البشري من النمو إلى 7 مليارات من حيث العدد وأيضا التقدم، في أقل من 50 ألف عام، من العيش في الكهوف إلى إرسال الناس إلى الفضاء والروبوتات لاستكشاف سطح المريخ

لكن على الرغم من هذا التقدم المذهل، ما مدى قدرتنا على التحكم في مصيرنا وما مدى استدامة مجتمعنا؟ في الوقت الحالي هناك عدد من التحديات الرئيسة التي تواجه البشرية ولايزال غير واضح كيف سنواجه الاختبار. لا شك في أن أكبر مشكلة في عصرنا هي مشكلة الاحترار العالمي. من الصعب في الوقت الحاضر العثور على أي عالِم جاد لا يعتقد أن الظواهر التي تسببها الأنشطة البشرية – على نحوٍ أساسي انبعاثات ثاني أكسيد الكربون المتزايدة وكذلك غازات الدفيئة الأخرى - تسبب ارتفاعا سريعا في درجة حرارة الكوكب. وتشير العديد من الدراسات الآن إلى العواقب المستقبلية الوخيمة لمثل هذا الاحترار. خلص عالِم الجليد في وكالة ناسا

إيريك ريغنو Eric Rignot من جامعة كاليفورنيا إيرفاين أخيرا إلى أن «قطاعا كبيرا من الغطاء الجليدي في غرب أنتاركتيكا قد دخل في حالة انحسار لا رجعة فيها... سيكون لهذا الانحسار عواقب وخيمة على ارتفاع مستوى سطح البحر في جميع أنحاء العالم»[216]. وفي حال حدث انصهار تام لكل من الصفائح الجليدية الغربية والشرقية، التي تغطي مساحة بحجم الولايات المتحدة والمكسيك معا، فسيؤدي ذلك إلى ارتفاع مذهل في مستويات سطح البحر العالمية يصل إلى 60 مترا أو 196 قدما[217].

الأمر الذي لايزال غير واضح هو مدى سرعة حدوث ذلك. ولكن حتى ارتفاع 7 أمتار، الذي يتوقعه بعض العلماء الآن بحلول نهاية القرن، سيغرق لندن ونيويورك والعديد من المدن الكبرى الأخرى. كما أعد عالم الوكالة ناسا جيمس هانسن James Hansen، من جامعة كولومبيا – والذي أُطلق عليه لقب «أبو الوعي بتغير المناخ» - تنبؤا طويل المدى أكثر إثارة للقلق[218]. إذ يعتقد أنه بمجرد وصوله إلى نقطة معينة، قد يدخل الاحترار العالمي في «مرحلة تسارع خارجة عن السيطرة» runaway phase، مما يؤدي في النهاية إلى ظروف مثل التي على كوكب الزهرة[219]. بالنظر إلى أن درجة حرارة سطح كوكب الزهرة تبلغ 482°س، فمن الواضح أن هذا يعني نهاية ليس فقط الحضارة البشرية على الأرض ولكن ربما كل أشكال الحياة الأخرى. ولكن، قبل أن نصل إلى هذه النقطة بوقت طويل، سيتعين على السكان والحيوانات والنباتات التي نعتمد عليها في الغذاء، أن تواجه آثار ارتفاع درجات الحرارة العالمية وارتفاع مستويات سطح البحر[220]. وعلى الرغم من جسامة هذا التهديد، فقد فشلت المؤتمرات المتتالية التي شارك فيها قادة العالم حتى في الحد من ارتفاع انبعاثات ثاني أكسيد الكربون، فضلا عن إيقافها[221]. لذا فإن الحكم الذي أطلقه هانسن على مؤتمر المناخ، الذي عُقد في باريس في ديسمبر 2015، أنه كان «زائفا»، وغير مقترن بأي «فعل، بل كان مجرد وعود»[222].

قد يوفر تحرير الجينوم للبشرية طريقة لهندسة المحاصيل والثروة الحيوانية حتى تتمكن من مواجهة المناخ المُجهِد على نحوٍ متزايد. كما يمكن استخدام هذه التقنية في إنتاج الثروة الحيوانية التي تسهم على نحوٍ أقل في انبعاثات غاز الميثان العالمية. فالميثان من غازات الدفيئة القوية، حيث تبلغ فعاليته من حيث حبس

حرارة الشمس 25 ضعفا مقارنة بثاني أكسيد الكربون[223]. ومن المدهش أن 26 في المائة من جميع انبعاثات الميثان في الولايات المتحدة تأتي من خلال التجشؤ والريح اللذين تطلقهما الأبقار والمجترات الأخرى التي تنتج هذا الغاز كمنتج ثانوي لعملية الهضم. ولكن قد تكون هناك اختلافات فردية كبيرة بين الحيوانات على صعيد كمية الميثان التي تنتجها، وهناك مشروع جديد ممول من الاتحاد الأوروبي، واسمه رومينوميكس RuminOmics، يهدف إلى استخدام أحدث التقنيات، بما في ذلك تحرير الجينوم، لمحاولة إنتاج سلالة أبقار منتجة للحليب وتطلق كميات أقل من الميثان[224]. يمكن أن تكون هذه السلالة جذابة للمزارعين لأن القطيع الذي تنبعث منه كميات أقل من الميثان من المرجح أن يكون أكثر إنتاجية. ووفقا للورنزو موريلي Lorenzo Morelli، مدير كلية الزراعة في جامعة القلب المقدس الكاثوليكية Catholic University of Sacred Heart في بياتشينزا، إيطاليا، وأحد الشركاء في هذا المشروع، فإن «الميثان عبارة عن طاقة مفقودة كان يمكن أن تسهم في إنتاج الحليب. لذلك إذا تمكنا من العثور على المزيج الجيني الصحيح، فيمكننا العثور على الأبقار الأقل تلويثا، والأكثر إنتاجية، والأكثر ربحية للمزارع»[225].

في الوقت نفسه، يمكن أن يوفر لنا تحرير الجينوم طرقا لمواكبة الكائنات الحية الدقيقة التي أصبحت مقاومة للمضادات الحيوية الحالية وبسرعة. ولكن يبدو من المدهش أن مجتمعنا قادر على توليد مثل هذه التقنيات الجديدة المذهلة مثل تحرير الجينوم، وعلم البصريات الوراثي، والعُضَيوات التي أُنشئت من الخلايا الجذعية، ولكنه مجتمع يفتقر إلى الإرادة السياسية لوقف الاحترار العالمي، الذي، إذا لم يوضَع حد له، سيهدد البشرية نفسها في نهاية المطاف. لهذا السبب يجدر طرح بعض الأسئلة الاستقصائية - وهناك بالفعل طرح متزايد لمثل هذه الأسئلة بشأن بعض المواضيع الشيقة جدا.

تعهد بيل غيتس Bill Gates، المؤسس المشارك لشركة ميكروسوفت Microsoft وأغنى رجل في العالم، أخيرا بتقديم ملياري دولار لمواجهة تغير المناخ، مع تشجيع الأثرياء الآخرين على فعل الشيء نفسه[226]. ويمكنك القول إن هذا الأمر لم يكن مفاجئا، نظرا إلى أن غيتس لديه تاريخ طويل من العمل الخيري، لا سيما فيما يتعلق بتمويل التقنيات الجديدة لمساعدة الناس في العالم النامي، الذين سيكونون الأكثر

تضررا من الاحترار العالمي. والأكثر إثارة للدهشة هو رفض غيتس للمزاعم التي يقدمها عادة دعاة السوق الحرة بأن الطريقة الوحيدة للحد من تغير المناخ هي ترك الأمر للمؤسسات الخاصة.

وفقا لغيتس، فإن المشكلة في مثل هذه الإستراتيجية هي أنه «ليس هناك ثروة يمكن للقطاع الخاص أن يجنيها. فاليوم، حتى إذا كان لديك مصدر طاقة جديد بنفس تكلفة المصادر الموجودة حاليا ولا ينبعث منه ثاني أكسيد الكربون، فإنه لن يحظى بالثقة مثلما تحظى المصادر التي جربها الناس وعرفوها على حقيقتها والتي تعمل بالفعل على نطاق واسع واجتازت جميع العقبات التنظيمية»[227]. بدلا من ذلك، يعتقد أن الاحترار العالمي لن يكبح إلا من خلال إستراتيجية «الدفع والجذب» push-and-pull strategy، الدفع من خلال فرض «ضريبة كربون» carbon tax كبيرة، والجذب من خلال زيادة استثمارات الدولة على نحوٍ كبير في التقنيات التي تحول إنتاج الطاقة من المصادر الحالية القائمة على النفط والفحم إلى مصادر الطاقة المتجددة[228]. ولكن هذا يثير أيضا مسألة ما إذا كان مثل هذا التدخل يمكن أن يكون مفيدا في المجالات الأخرى.

على سبيل المثال، لماذا يُترك أمر أساسي مثل تطوير مضادات حيوية جديدة لشركات الأدوية الكبرى فقط، التي لم تولِ تقليديا الكثير من الاهتمام لهذا المجال من الطب بسبب هوامش ربحها المنخفضة؟ أحد الحلول التي اقترحها الخبير الاقتصادي جيم أونيل Jim O’Neill هو أن تدفع شركات الأدوية الكبرى مبلغ 2 مليار دولار لـ «صندوق ابتكار» innovation fund عالمي يمول أبحاثا «ابتكارية» blue-sky research في المضادات الحيوية - بحيث يذهب الكثير من الأموال إلى الجامعات وشركات التكنولوجيا الحيوية الصغيرة[229]. ويقول: «نحن بحاجة إلى بدء تطوير الأدوية للتأكد من أن العالم لديه الأدوية التي يحتاج إليها، ولعلاج الإصابات، ولتمكين الطب والجراحة الحديثة من الاستمرار بالفاعلية التي نعرفها»[230]. وردا على أولئك الذين يرون مثل هذا المساهمة باعتبارها مكلفة جدا، أشار أونيل إلى حقيقة أنه بحلول العام 2050 فإن البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية يمكن أن تقتل 10 ملايين شخص سنويا في جميع أنحاء العالم وتؤدي إلى خسارة في الناتج الاقتصادي تعادل 100 تريليون دولار. ولكن، قد يتطلب مثل هذا الصندوق ضرائب

أعلى على الشركات الصيدلانية إذا لم تُقنَع للعمل على مبدأ «المصلحة الذاتية المستنيرة» كما يسميه أونيل[231].

في الوقت نفسه يبدو من المناسب التساؤل عن سبب السماح لشركات الأعمال التجارية الزراعية باستخدام المضادات الحيوية في الزراعة بطريقة تهدد صحة الإنسان، وما إذا كانت هناك حاجة إلى قيود أكثر صرامة. أخيرا اتخذ حاكم ولاية كاليفورنيا جيري براون Jerry Brown خطوة مهمة في هذا الصدد، فوقع على أكثر القوانين صرامة في الولايات المتحدة لتنظيم استخدام المضادات الحيوية في تربية الثروة الحيوانية، وحظر المضادات الحيوية المستخدمة في الطب البشري وتلك المستخدمة فقط لتعزيز النمو. يقول براون: إن «العلم واضح. فالإفراط في استخدام المضادات الحيوية في الثروة الحيوانية قد أسهم في انتشار مقاومة المضادات الحيوية، وتقويض عقود من التقدم في الطب المنقذ للحياة»[232]. ولكن، وبينما رحبت ريبيكا سبيكتور Rebecca Spector - مدير مركز سلامة الأغذية Center for Food Safety - بالقانون الجديد، فإنها تطالب بفرض المزيد من «القيود على استخدام المضادات الحيوية الأخرى والأدوية الأخرى في الإنتاج الحيواني، وأيضا... بوضع اشتراطات نظافة أشد وتأمين مساحة أكبر للحيوانات حتى تتمكن من إظهار سلوكها الطبيعي». ثم تضيف «وهذا أمر حاسم للحفاظ على فاعلية هذه الأدوية في الاستخدام البشري، وكذلك لتشجيع المنتجين على تحسين الظروف المعيشية لهذه الحيوانات بحيث تقل ضرورة اللجوء إلى مثل هذه الأدوية»[233].

من الواضح أن تحرير الجينوم يوفر العديد من الاحتمالات لإنشاء حيوانات ونباتات يمكنها التكيف أو حتى المساعدة في التغلب على آثار تغير المناخ. كما أن هندسة مقاومة الأمراض في المحاصيل والثروة الحيوانية يمكن أن تساعد على تقليل استخدام المبيدات الحشرية والمضادات الحيوية في الزراعة. ونحن نشهد بالفعل استخدامات هذه التكنولوجيا التي قد يعتبرها البعض تافهة، مثل شرائح التفاح التي لا تسمر، أو شريرة، مثل النباتات العقيمة أو الحيوانات التي لا تصل إلى سن الإنجاب، مما يؤدي إلى المزيد من التحكم في الإنتاج من قبل الشركات العملاقة. في الفصل السابع رأينا كيف يمكن استخدام تكنولوجيا الدفع الجيني لمعالجة الأمراض التي ينقلها البعوض مثل الملاريا. لكن لها أيضا استخدامات

أخرى محتملة. وقد كتبت مجموعة من البيولوجيين من جامعة هارفارد أخيرا في مجلة إي لايف eLIFE إن عمليات الدفع الجيني يمكن أن «تدعم الزراعة من خلال تعطيل مقاومة مبيدات الآفات ومبيدات الأعشاب في الحشرات والأعشاب، والتحكم في الأنواع الغازية الضارة»[234]. ولكن في حين أنه قد يكون لها العديد من الفوائد، قد يكون هناك أيضا العديد من النتائج السلبية الناجمة عن العبث بالنظم الإيكولوجية الطبيعية بهذه الطريقة. لذلك، قد يكون السؤال المنطقي الذي يجب طرحه هو ما إذا كنا بحاجة إلى نقاش عام مستنير أوسع بشأن اتجاه التكنولوجيا الجديدة في الزراعة. قد يظل بعض الأشخاص معادين لتكنولوجيا التعديل الوراثي في هذا المجال؛ في حين سيرى الآخرون إمكانية الاستفادة البشرية منها ولكنهم يريدون دليلا على أن تحرير الجينوم سيُستخدم حقا في تقديم مساهمة كبيرة لإطعام سكان العالم، وليس فقط زيادة الأرصدة المصرفية للشركات العملاقة متعددة الجنسيات. وفي الوقت نفسه، نحن بالتأكيد بحاجة إلى مناقشة عميقة بشأن جودة طعامنا، وما إذا كان ينبغي على الحكومات أن تفعل المزيد للحد من انتشار الوجبات السريعة ودعم البدائل الصحية. لأن هناك خطرا من جراء التركيز فقط على «الحلول التكنولوجية» للمشكلات الصحية، في حين أن المطلوب بالفعل هو تدابير مجتمعية.

أخيرا، هناك مسألة إلى أي مدى ينبغي السماح للتكنولوجيات الحيوية الجديدة بالمضي قدما في تعديل الخلايا البشرية أو نمذجة صحة الإنسان والأمراض في الحيوانات. أحد الاحتمالات المثيرة التي أخذناها بعين الاعتبار في هذا الكتاب هو أن مثل هذه التقنيات قد تؤدي إلى علاج أفضل للاضطرابات النفسية. في الوقت الحالي لا تكاد الأدوية المتاحة لعلاج مثل هذه الاضطرابات تحقق الغرض المطلوب منها. الواقع أن سيمون شولتز Simon Schulz، مدير مركز التكنولوجيا العصبية Centre of Neurotechnology في جامعة إمبريال كوليدج لندن، يعتقد بأن الإستراتيجية الحالية تعاني مشكلة أساسية؛ «لأنه أصبح من الصعب جدا العثور على مركبات جديدة يمكنها التعامل مع المرض المعني من دون أن تؤثر في أمور أخرى»[235]. بدلا من ذلك، يشير شولتز إلى تقنيات مثل علم البصريات الوراثي، والتي يمكن تطبيقها على البشر بعد تعديل جينوم خلايا الدماغ. ويقول: «هذه الطريقة

لا تحتاج إلى أن تستخدم الضوء. بدلا من ذلك، يمكنك تشكيل حساسية مماثلة في العصبونات لجعلها تنشط دوائيا. أرى أن هذا النهج - على وجه الخصوص - سيكون نهجا مؤثرا حقا في المستقبل»[236]. الواقع أنه قد يكون لمثل هذه الإستراتيجية إمكانات كبيرة على صعيد الطب، وكذلك على صعيد سوء الاستخدام. إذ يقول شولتز «في مرحلةٍ ما، سنمتلك التكنولوجيا لزراعة الأنسجة جراحيا في رؤوس الناس لمنحهم حواسا جديدةً. أتخيل أن الجيش يرغب في أن يكون قادرا على القيام بذلك. فقد نرى أنه من غير الأخلاقي للجيش أن يقوم بأمور معينة. ولكن من ناحية أخرى، إذا كان لديك شخص مصاب بالشلل الرباعي ولا بد من زراعة مثل هذه الأنسجة، حينذاك يكون لديك حجة أخلاقية قوية لمنحهم السيطرة على أجسادهم حتى يتمكنوا من عيش حياة مستقلة. ولماذا ستتوقف عند حدود وظائف الجسم الطبيعية؟ لماذا تتوقف عند ذلك ولا تتدخل أكثر؟»[237].

الآن سأكون مندهشا جدا إذا لم يكن هناك الكثير من الناس الذين يريدون التوقف ليس فقط عند هذه المرحلة، بل حتى قبل بلوغها بكثير، في حال كان الأمر يتعلق باحتمال هندسة خلايا الدماغ البشري وراثيا. لكن شولتز يقدم حجة صحيحة عندما يطلب منا أن نفكر فيما إذا كان ما سيعتبر مقبولا في غضون عقود قليلة من الآن قد يكون مختلفا تماما عما هو مقبول اليوم. لأنه، كما يقول «انظروا إلى الخصوصية كمفهوم اجتماعي. فكروا في الطريقة التي كان سيتعامل بها أجدادنا مع مستوى انتهاك الخصوصية الذي نتعرض له حاليا عبر الإنترنت. إنه شيء لم يفكروا فيه قط. ما هو مقبول الآن وما سيكون مقبولا في العام 2035 قد يكونان أمرين مختلفين تماما. فهل نطور التكنولوجيا وفقا للمبادئ الأخلاقية الحالية أم وفقا لأخلاقيات العام 2035؟»[238]. على الرغم من ذلك، من الواضح أنه في أي مجتمع ديموقراطي، إذا كان لوجهات النظر أن تتغير، فإن هذا الأمر يجب أن يكون على أساس المناقشة العامة والمنفتحة إلى أقصى درجة. وفي حين أن الآفاق التي يقدمها تحرير الجينوم أو تكنولوجيا الخلايا الجذعية للطب هي آفاق مثيرة جدا، فإنه من الواضح أن هناك حاجة إلى التفكير جديا في سلامة وأخلاقيات علاج المرضى من البشر بمثل هذه الأشكال المختلفة جذريا من العلاج، وكذلك بشأن رفاه الحيوانات المُستخدمة لنمذجة المرض باستخدام التقنيات الجديدة.

أما بالنسبة إلى مسألة ما إذا كان يجب استخدام تقنية تحرير الجينوم لتعديل الخط الجرثومي البشري، فهناك العديد من وجهات النظر المختلفة، كما رأينا في مواضع مختلفة في هذا الكتاب، حيث يعارض البعض بشدة استخدام تلك التقنية في حين يرى البعض الآخر أنها، في بعض الظروف، قد يكون استخدامها مبررا كعلاج للمرض. وكما رأينا أيضا، يعتقد بعض الناس أنه في حال ثبت أن تقنية تحرير الجينوم آمنة، فقد يكون من المقبول تماما استخدامها في الخط الجرثومي البشري «لتعزيز» نوعنا. في الوقت الحالي من الصعب العثور على أي شخص يقترح الاستفادة العملية من هذه التكنولوجيا بهذه الطريقة. ولكن، من يدري ما يمكن أن يكون عليه الوضع في غضون خمس أو عشر سنوات، إذا أصبح تحرير الجينوم آمنا على نحو متزايد، وكانت قدرتنا على تفسير الجينوم نفسه أكثر دقة. في الوقت نفسه، هل سيؤدي التعديل الجيني لأقرب أقربائنا من الرئيسيات إلى البدء بطمس الحدود بين ما هو بشري وما هو غير ذلك؟ هذه أسئلة اجتماعية بقدر ما هي أسئلة علمية، وبما أنها تهمنا جميعا، فإنها يُفترض أن تكون موضوع نقاش عام بعيد المدى ومستنير علميا. نأمل أن يثبت هذا الكتاب أنه نقطة انطلاق مفيدة.


الهوامش


Withe

المقدمة

(1) Genes and human disease, World Health Organization, <http://www.who.int/genomics/
public/geneticdiseases/en/index2.html> (2016).

(2) Genome editing, Science Media Centre, <http://www.sciencemediacentre.org/genome-editing/> (2015).

(3) Quaglia, D., Synthetic biology: the dawn of a new era, Huffington Post, <http://www.huffingtonpost.com/daniela-quaglia/synthetic-biology-the-daw_b_7990020.html> (2015).

(4) The biotech revolution, ABC Science, <http://www.abc.net.au/science/features/biotech/1970.htm> (2004).

(5) 1982: the transgenic mouse, University of Washington, <http://www.washington.edu/research/pathbreakers/1982b.html> (1996).

(6) Loria, K., The genetic technology that's going to change everything is at a critical turning point, Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/how-crispr-couldchange-the-world-2015-8> (2015).

(7) Baker, M., Gene editing at CRISPR speed. Nature Biotechnology 32: 309–12 (2014).

(8) McNutt, M., Breakthrough to genome editing. Science 350: 1445 (2015).

(9) Lewis, T., Scientists may soon be able to 'cut and paste' DN A to cure deadly diseases and design perfect babies, Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/howcrispr-will-revolutionize-biology-2015-10?r=US&IR=T> (2015).

(10) Macrae, F., Our little miracle! Baby girl battling leukaemia saved by 'revolutionary' cell treatment, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/health/article-3305603/World-baby-girl-battling-leukaemia-saved-miracle-treatment-Geneticallymodified-cells-hunt-kill-disease-transform-cancer-care.html> (2015).

(11) Whipple, T., GM embryo brings designer babies a step closer, The Times, <http://www.thetimes.co.uk/tto/science/article4420692.ece> (2015).

(12) Johnston, M. and Loria, K., This is the game-changing technology that was used to genetically modify a human embryo, Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/how-to-genetically-edit-a-human-embryo-2015-8> (2015).

(13) Deisseroth, K., Optogenetics: controlling the brain with light [extended version], Scientific American, http://www.scientificamerican.com/article/optogeneticscontrolling/ (2010).

(14) Sutherland, S., Revolutionary neuroscience technique slated for human clinical trials, Scientific American <http://www.scientificamerican.com/

article/revolutionaryneuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

(15) Gorman, C., What's next for stem cells and regenerative medicine?, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/regenerative-medicine-whatsnext-stem-cells/> (2013).

(16) Yee, J., Turning somatic cells into pluripotent stem cells. Nature Education 3: 25 (2010).

(17) McGowan, K., Scientists make progress in growing organs from stem cells, Discover Magazine, <http://discovermagazine.com/2014/jan-feb/05-stem-cell-future> (2014).

(18) Yong, E., Synthetic yeast chromosome, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/39573/title/Synthetic-Yeast-Chromosome/> (2014).

(19) Fecht, S., XNA: synthetic DN A that can evolve, Popular Mechanics, <http://www.popularmechanics.com/science/health/a7636/xna-synthetic-dna-that-canevolve-8210483/> (2012).

الفصل الأول

(1) Moss, L., 12 bizarre examples of genetic engineering, Mother Nature Network, <http://www.mnn.com/green-tech/research-innovations/photos/12-bizarre-examples-ofgeneticengineering/mad-science> (2015).

(2) Parrington, J., The Deeper Genome (oxford University Press, 2015), pp. 166–80.

(3) The development of agriculture, National Geographic, <https://genographic.nationalgeographic.com/development-of-agriculture/> (2016).

(4) We were wolves, once, Pin it, <https://www.pinterest.com/pin/476466835552028679/> (2015).

(5) Melina, R., How did dogs get to be dogs?, Live Science, <http://www.livescience. com/8405-dogs-dogs.html> (2010).

(6) University of Cambridge, new research confirms 'out of Africa' theory of human evolution, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2007/05/070509161829. htm> (2007).

(7) Yong, E., origin of domestic dogs, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/ ?articles.view/articleno/38279/title/origin-of-domestic-dogs/> (2013).

(8) Dog has been man's best friend for 33,000 years, dnA study finds, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/12052798/dog-hasbeen-mans-best-friend-for-33000-years-dnA-study-finds.html> (2015).

(9) Ghosh, P., dnA hints at earlier dog evolution, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/ news/science-environment-32691843> (2015).

(10) Underwood, F. A. and Radcliffe, J., Mowgli's brothers, Kipling Society, <http://www. kiplingsociety.co.uk/rg_mowglibros1.htm> (2008).

(11) Hare, B. and Woods, V., opinion: we didn't domesticate dogs. they domesticated us, National Geographic, <http://news.nationalgeographic.com/news/2013/03/130302dog-domestic-evolution-science-wolf-wolves-human/> (2013).

(12) Chaika, E. o., Evolution of wolf to dog, Elaine Ostrach Chaika, <http://elainechaika. com/2013/01/mainstream-scholars-specializing-in.html> (2013).

(13) Hare, B. and Woods, V., opinion: we didn't domesticate dogs. they domesticated us, National Geographic, <http://news.nationalgeographic.com/news/2013/03/130302dog-domestic-evolution-science-wolf-wolves-human/> (2013).

(14) McKie, R., How hunting with wolves helped humans outsmart the neanderthals, The Guardian, <https://www.theguardian.com/science/2015/mar/01/hunting-withwolves-humans-conquered-the-world-neanderthal-evolution> (2015).

(15) McKie, R., How hunting with wolves helped humans outsmart the neanderthals, The Guardian, <https://www.theguardian.com/science/2015/mar/01/hunting-withwolves-humans-conquered-the-world-neanderthal-evolution> (2015).

(16) Choi, C. Q., Being more infantile may have led to bigger brains, Scientific American, <https://www.scientificamerican.com/article/being-more-infantile/> (2009).

(17) Bradshaw, J. W., Pullen, A. J. and Rooney, n., Why do adult dogs 'play'? Behavioural Processes 110: 82–7 (2015).

(18) Callaway, E., dog's dinner was key to domestication, Nature News, <http://www. nature.com/news/dog-s-dinner-was-key-to-domestication-1.12280> (2013).

(19) teh, B., scientists discover the ancestor of modern dogs and wolves, Regal Tribune, <http://www.regaltribune.com/scientists-discover-the-ancestor-of-modern-dogsand-wolves/21032/> (2015).

(20) Bradshaw, J., dogs we understand; cats are mysterious, even though they are the most popular pet, Washington Post, <http://www.washingtonpost.com/national/ health-science/dogs-we-understand-cats-are-mysterious-even-though-they-arethe-most-popular-pet/2013/10/14/2c59c6b0-26ca-11e3-ad0d-b7c8d2a594b9_story. html> (2013).

(21) Empson, M., Land and Labour: Marxism, Ecology and Human History

(Bookmarks, 2014), pp. 29–52.

(22) Bradshaw, J., dogs we understand; cats are mysterious, even though they are the most popular pet, Washington Post, <http://www.washingtonpost.com/national/ health-science/dogs-we-understand-cats-are-mysterious-even-though-they-arethe-most-popular-pet/2013/10/14/2c-59c6b0-26ca-11e3-ad0d-b7c8d2a594b9_story. html> (2013).

(23) Hill, J., Cats in ancient Egypt, Ancient Egypt Online, <http://www.ancientegyptonline. co.uk/cat.html> (2010).

(24) stockton, n., scientists discover genes that helped turn fearsome wildcats into house cats, Wired, <http://www.wired.com/2014/11/genes-cat-domestication/> (2014).

(25) All the burning questions you have about your cat's wild past, answered, Huffington Post, <http://www.huffingtonpost.com/2016/01/07/questions-about-cats-answered_ n_8398800.html> (2016).

(26) stockton, n., scientists discover genes that helped turn fearsome wildcats into house cats, Wired, <http://www.wired.com/2014/11/genes-cat-domestication/> (2014).

(27) olena, A., Understanding cats, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/37942/title/Understanding-Cats/> (2013).

(28) Mueller, U. G. and Gerado, n., Fungus-farming insects: multiple origins and diverse evolutionary histories. Proceedings National Academy Sciences USA 99: 15247–9 (2002).

(29) Meyer, R. s. and Purugganan, M. d., Evolution of crop species: genetics of domestication and diversification. Nature Reviews. Genetics 14: 840–52 (2013).

(30) Meyer, R. s. and Purugganan, M. d., Evolution of crop species: genetics of domestication and diversification. Nature Reviews. Genetics 14: 840–52 (2013).

(31) Ladizinsky, G., Plant Evolution under Domestication (springer science & Business Media, 2012), p. 190.

(32) Ames, B. n., Profet, M. and Gold, L. s., nature's chemicals and synthetic chemicals: comparative toxicology. Proceedings National Academy Sciences USA 87: 7782–6 (1990).

(33) Meyer, R. s. and Purugganan, M. d., Evolution of crop species: genetics of domestication and diversification. Nature Reviews. Genetics 14: 840–52 (2013).

(34) Washington University in st Louis, How rice twice became a crop and twice became a weed—and what it means for the future, Science Newsline, <http://www.sciencenewsline.com/articles/2013071717040014.html> (2013).

(35) Brix, L., Humans have added new bones to the pig, Science Nordic, <http:// sciencenordic.com/humans-have-added-new-bones-pig> (2012).

(36) Brix, L., Humans have added new bones to the pig, Science Nordic, <http:// sciencenordic.com/humans-have-added-new-bones-pig> (2012).

(37) Gray, R., did farming pigs change our sense of sMELL? domestication of animals thousands of years ago may have driven evolution how we detect odours, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3148389/did-farming-pigs-changesense-sMELL-domestication-animals-thousands-years-ago-driven-evolution- detect-odours.html> (2015).

(38) Gray, R., did farming pigs change our sense of sMELL? Domestication of animals thousands of years ago may have driven evolution how we detect odours, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3148389/did-farming-pigs-changesense-sMELL-domestication-animals-thousands-years-ago-driven-evolution- detect-odours.html> (2015).

(39) Gray, R., did farming pigs change our sense of sMELL? Domestication of animals thousands of years ago may have driven evolution how we detect odours, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3148389/did-farming-pigs-changesense-sMELL-domestication-animals-thousands-years-ago-driven-evolution- detect-odours.html> (2015).

(40) BGI shenzen, First goat genome sets a good example for facilitating de novo assembly of large genomes, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/ 2012/12/121223152629.htm> (2012).

(41) Williams, s. C. P., Whence the domestic horse? Science News, <http://news. sciencemag.org/plants-animals/2012/05/whence-domestic-horse> (2012).

(42) Diamond, J., the worst mistake in the history of the human race, Discover Magazine, <http://discovermagazine.com/1987/may/02-the-worst-mistake-in-the-history-ofthe-human-race> (1999).

(43) Harper, K. n. and Armelagos, G. J., Genomics, the origins of agriculture, and our changing microbe-scape: time to revisit some old tales and tell some new ones. American Journal of Physical Anthropology 57: 135–52 (2013).

(44) Harper, K. n. and Armelagos, G. J., Genomics, the origins of agriculture, and our changing microbe-scape: time to revisit some old tales and tell some new ones. American Journal of Physical Anthropology

57: 135–52 (2013).

(45) Harper, K. n. and Armelagos, G. J., Genomics, the origins of agriculture, and our changing microbe-scape: time to revisit some old tales and tell some new ones. American Journal of Physical Anthropology 57: 135–52 (2013).

(46) Boyko, A. R., the domestic dog: man's best friend in the genomic era. Genome Biology 12: 216 (2011).

(47) Bloom, P., the curious development of dog breeds, My Magic Dog, <http://mymagicdog.com/1438/the-curious-development-of-dog-breeds/> (2013).

(48) Boyko, A. R., the domestic dog: man's best friend in the genomic era. Genome Biology 12: 216 (2011).

(49) Bodio, s. J., darwin's other birds, The Cornell Lab of Ornithology, <http://www.allaboutbirds.org/Page.aspx?pid=1435> (2009).

(50) Mcnamara, R., Charles darwin and his voyage aboard H.M.s. Beagle, About Education, <http://history1800s.about.com/od/innovators/a/hmsbeagle.htm> (2016).

(51) Cookson, C., darwin's origin of the pigeon, Financial Times, <http://www.ft.com/cms/s/2/1399529a-7576-11e2-b8ad-00144feabdc0.html> (2013).

(52) Cookson, C., darwin's origin of the pigeon, Financial Times, <http://www.ft.com/cms/s/2/1399529a-7576-11e2-b8ad-00144feabdc0.html> (2013).

(53) Pigeons and variation, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam. ac.uk/node/88> (2015).

(54) Pigeons and variation, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam. ac.uk/node/88> (2015).

(55) Bodio, s. J., darwin's other birds, The Cornell Lab of Ornithology, <http://www. allaboutbirds.org/Page.aspx?pid=1435> (2009).

(56) Bodio, s. J., darwin's other birds, The Cornell Lab of Ornithology, <http://www. allaboutbirds.org/Page.aspx?pid=1435> (2009).

(57) Natural selection, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/ node/76> (2015).

(58) Cyranoski, d., Genetics: pet project, Nature News, <http://www.nature.com/ news/2010/100825/full/4661036a.html> (2010).

(59) Cyranoski, d., Genetics: pet project, Nature News, <http://www.nature.com/ news/2010/100825/full/4661036a.html> (2010).

(60) Callaway, E., 'I can haz genomes': cats claw their way into genetics, Nature News, <http://www.nature.com/news/i-can-haz-genomes-cats-claw-their-way-into- genetics-1.16708> (2015).

(61) Pigeons and variation, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/88> (2015).

(62) Rimbault, M. and ostrander, E. A., so many doggone traits: mapping genetics of multiple phenotypes in the domestic dog. Human Molecular Genetics 21, R52–7 (2012).

(63) Ledford, H., dog dnA probed for clues to human psychiatric ills, Nature News, <http://www.nature.com/news/dog-dna-probed-for-clues-to-human-psychiatricills-1.19235> (2016).

(64) Ledford, H., dog dnA probed for clues to human psychiatric ills, Nature News, <http://www.nature.com/news/dog-dna-probed-for-clues-to-human-psychiatricills-1.19235> (2016).

(65) Ledford, H., dog dnA probed for clues to human psychiatric ills, Nature News, <http://www.nature.com/news/dog-dna-probed-for-clues-to-human-psychiatricills-1.19235> (2016).

(66) Rietveld, M., the Hulk's incredible genome, Genome News Network, <http://www.genomenewsnetwork.org/articles/07_03/hulk.shtml> (2003).

(67) Loewe, L., Genetic mutation. Nature Education 1: 113 (2008).

(68) Markel, H., February 28: the day scientists discovered the double helix, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/february-28-the-dayscientists-discovered-double-helix/> (2013).

(69) sarasin, A. and stary, A., Human cancer and dnA repair-deficient diseases. Cancer Detection and Prevention 21: 406–11 (1997).

(70) sarasin, A. and stary, A., Human cancer and dnA repair-deficient diseases. Cancer Detection and Prevention 21: 406–11 (1997).

(71) Jones, s., Angelina Jolie's aunt debbie Martin dies of breast cancer, The Guardian, <http://www.theguardian.com/film/2013/may/27/angelina-jolie-aunt-debbie-martindies-breast-cancer> (2013).

(72) The genetics of cancer, Cancer Net, <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/ cancer-basics/genetics/genetics-cancer> (2015).

(73) BRCA1 and BRCA2: Cancer risk and genetic testing, National Cancer Institute, <http:// www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/brca-fact-sheet> (2015).

(74) What is cystic fibrosis, Cystic Fibrosis Trust, <http://www.cysticfibrosis.org.uk/aboutcf/what-is-cystic-fibrosis> (2016).

(75) Montgomery, s., natural selection, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/76> (2015).

(76) Gregor Johann Mendel, Complete Dictionary of Scientific Biography, <http://www.
encyclopedia.com/topic/Gregor_Johann_Mendel.aspx> (2008).

(77) Montgomery, s., natural selection, Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/76> (2015).

(78) Watson, J. d., DNA (Arrow Books, 2004), p. 38.

(79) Watson, J. d., The Annotated and Illustrated Double Helix (simon & schuster, 2012), p. 200.

(80) Kandel, E. R., Genes, chromosomes, and the origins of modern biology, Columbia University, <http://www.columbia.edu/cu/alumni/Magazine/Legacies/Morgan/> (2016).

(81) Benson, K. R., t. H. Morgan's resistance to the chromosome theory. Nature Reviews. Genetics 2: 469–74 (2001).

(82) Carlson, E. A., H. J. Muller's contributions to mutation research. Mutation Research 752: 1–5 (2013).

(83) Green, t., Hermann Muller: a genetics pioneer, University of Texas News, <http://news.utexas.edu/2010/01/19/hermann-muller-a-genetics-pioneer> (2010).

(84) Wilhelm Conrad Röntgen: biographical, The Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1901/rontgen-bio.html> (1901).

(85) Carlson, E. A., H. J. Muller's contributions to mutation research. Mutation Research 752: 1–5 (2013).

(86) Bagley, M., Marie Curie: facts and biography, Live Science, <http://www.livescience.com/38907-marie-curie-facts-biography.html> (2013).

(87) o'Carroll, E., Marie Curie: why her papers are still radioactive, Christian Science Monitor, <http://www.csmonitor.com/technology/Horizons/2011/1107/Marie-Curie- Why-her-papers-are-still-radioactive> (2011).

(88) Bagley, M., Marie Curie: facts and biography, Live Science, <http://www.livescience. com/38907-marie-curie-facts-biography.html> (2013).

(89) Voosen, P., Hiroshima and nagasaki cast long shadows over radiation science, New York Times, <http://www.nytimes.com/gwire/2011/04/11/11greenwire-hiroshima-and- nagasaki-cast-long-shadows-over-99849.html?pagewanted=all> (2011).

(90) Mallo, M., Wellik, d. M. and deschamps, J., Hox genes and regional patterning of the vertebrate body plan. Developmental Biology 344: 7–15 (2010).

(91) Leyssen M. and Hassan, B. A., A fruitfly's guide to keeping the brain wired. EMBO Reports 8: 46–50 (2007).

(92) Mobley, E., Activity of entire central nervous system captured on film for first time, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/aug/11/activity-of-entirecentral-nervous-system-captured-

on-film-for-first-time> (2015).

(93) Mobley, E., Activity of entire central nervous system captured on film for first time, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/aug/11/activity-of-entirecentral-nervous-system-captured-on-film-for-first-time> (2015).

(94) Royer, n., the history of fancy mice, American Fancy Rat and Mouse Association, <http://www.afrma.org/historymse.htm> (2015).

(95) Culliton, B. J., The Monk in the Garden by Robin Marantz Henig, Genome News Network, <http://www.genomenewsnetwork.org/articles/06_00/monk_excerpt. php> (2000).

(96) Emani, C., the lab mouse story, Dr. Sliderule's Archiac Science Ramblings, <http:// drsliderule.blogspot.co.uk/2016/01/the-lab-mouse-story.html> (2016).

(97) Culliton, B. J., The Monk in the Garden by Robin Marantz Henig, Genome News Network, <http://www.genomenewsnetwork.org/articles/06_00/monk_excerpt. php> (2000).

(98) steensma, d. P., Kyle, R. A. and shampo, M. A., Abbie Lathrop, the 'mouse woman of Granby': rodent fancier and accidental genetics pioneer. Mayo Clinic Proceedings 85: e83 (2010).

(99) steensma, d. P., Kyle, R. A. and shampo, M. A., Abbie Lathrop, the 'mouse woman of Granby': rodent fancier and accidental genetics pioneer. Mayo Clinic Proceedings 85: e83 (2010).

(100) Rader, K., Where the Wild Things Are Now: Domestication Reconsidered (oxford University Press, 2007), pp. 189–90.

(101) steensma, d. P., Kyle, R. A. and shampo, M. A., Abbie Lathrop, the 'mouse woman of Granby': rodent fancier and accidental genetics pioneer. Mayo Clinic Proceedings 85: e83 (2010).

(102) Crow, J. F., C. C. Little, cancer and inbred mice. Genetics 161: 1357–61 (2002).

(103) Emani, C., the lab mouse story, Dr. Sliderule's Archiac Science Ramblings, <http:// drsliderule.blogspot.co.uk/2016/01/the-lab-mouse-story.html> (2016).

(104) Gondo, Y., trends in large-scale mouse mutagenesis: from genetics to functional genomics. Nature Reviews. Genetics 9: 803–10 (2008).

(105) Gondo, Y., trends in large-scale mouse mutagenesis: from genetics to functional genomics. Nature Reviews. Genetics 9: 803–10 (2008).

(106) Arney, K., Interview: Prof Karen steel—genes and deafness, The Naked Scientists, <http://www.thenakedscientists.com/HtML/interviews/interview/1000565/> (2014).

(107) Quick statistics, National Institute on Deafness and Other Commu-

nication Disorders, <http://www.nidcd.nih.gov/health/statistics/pages/quick.aspx> (2015).

(108) interview steel, K., Mouse genetics for studying mechanisms of deafness and more: an with Karen steel. Interview by sarah Allan. Disease Model Mechanisms 4: 716–18 (2011).

(109) interview steel, K., Mouse genetics for studying mechanisms of deafness and more: an with Karen steel. Interview by sarah Allan. Disease Model Mechanisms 4: 716–18 (2011).

(110) Arney, K., Interview: Prof Karen steel—genes and deafness, The Naked Scientists, <http://www.thenakedscientists.com/HtML/interviews/interview/1000565/> (2014).

(111) o'sullivan, G. J., o'tuathaigh, C. M., Clifford, J. J., o'Meara, G. F., Croke, d. t. and Waddington, J. L., Potential and limitations of genetic manipulation in animals. Drug Discovery Today Technology 3: 173–80 (2006).

(112) Mogensen, M. M., Rzadzinska, A. and steel, K. P., the deaf mouse mutant whirler suggests a role for whirlin in actin filament dynamics and stereocilia development. Cell Motility and the Cytoskeleton 64: 496–508 (2007).

(113) Friedman, J. M. and Halaas, J. L., Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 395: 763–70 (1998).

(114) Kroen, G. C., Food for sale everywhere fuels obesity epidemic, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/podcast/episode/food-for-sale-everywherefuels-obesity-epidemic/> (2015).

الفصل الثاني

(1) Wolpert, L., Is cell science dangerous? Journal of Medical Ethics 33: 345–8 (2007).

(2) Ball, P., Worried when science plays God? It's only natural, The Guardian, <http:// www.theguardian.com/commentisfree/2015/feb/26/science-plays-god-threeparent-babies-sceptics> (2015).

(3) Poulter, s., Britain to sprout 'Frankenfoods' after EU ruling: controversial crops could be grown from next year after being approved, Daily Mail, <http://www. dailymail.co.uk/news/article-2909128/Frankenfoods-grown-Britain-year-EUruling-controversial-crops.html> (2015).

(4) Watson, J. d., The Annotated and Illustrated Double Helix (simon & schuster, 2012), p. 209.

(5) Parrington, J., The Deeper Genome (oxford University Press, 2015), pp. 33–8.

(6) How the code was cracked, Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.

org/ educational/medicine/gene-code/history.html> (2014).

(7) norman, J., discovery of bacteriophages: viruses that infect bacteria, History of Information, <http://www.historyofinformation.com/expanded.php?id=4411> (2015).

(8) The nobel Prize in Physiology or Medicine 1978, The Nobel Foundation, <http:// www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1978/> (1978).

(9) Pray L., Restriction enzymes. Nature Education 1: 38 (2008).

(10) Roberts, R. J., How restriction enzymes became the workhorses of molecular biology. Proceedings National Academy Sciences USA 102: 5905–8 (2005).

(11) The nobel Prize in Physiology or Medicine 1978, The Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1978/> (1978).

(12) Birch, d., Hamilton smith's second chance, Baltimore Sun, <http://articles.
baltimoresun.com/1999-04-11/news/9904120283_1_hamilton-smith-scientistnobel> (1999).

(13) Birch, d., Hamilton smith's second chance, Baltimore Sun, <http://articles.baltimoresun.com/1999-04-11/news/9904120283_1_hamilton-smith-scientistnobel> (1999).

(14) Birch, d., Hamilton smith's second chance, Baltimore Sun, <http://articles.baltimoresun.com/1999-04-11/news/9904120283_1_hamilton-smith-scientistnobel> (1999).

(15) Cohen, s. n., dnA cloning: a personal view after 40 years. Proceedings National Academy Sciences USA 110: 15521–9 (2013).

(16) Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

(17) Bacterial dnA: the role of plasmids, Biotechnology Learning Hub, <http://biotechlearn. org.nz/themes/bacteria_in_biotech/bacterial_dna_the_role_of_plasmids> (2014).

(18) Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

(19) Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

(20) The banker and the biologist, BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/magazine/ 7875331.stm> (2009).

(21) Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

(22) Russo, E., the birth of biotechnology. Nature 421: 456–7 (2003).

(23) Statistics and facts about the biotech industry, Statista, <http://www.statista.com/ topics/1634/biotechnology-industry/> (2016).

(24) Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modifi-

cation secured. Nature 455: 290–1 (2008).

(25) Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modification secured. Nature 455: 290–1 (2008).

(26) Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modification secured. Nature 455: 290–1 (2008).

(27) Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modification secured. Nature 455: 290–1 (2008).

(28) Berg, P., Meetings that changed the world: Asilomar 1975: dnA modification secured. Nature 455: 290–1 (2008).

(29) Brownlee, C., Biography of Rudolf Jaenisch. Proceedings National Academy Sciences USA 101: 13982–4 (2004).

(30) Brownlee, C., Biography of Rudolf Jaenisch. Proceedings National Academy Sciences USA 101: 13982–4 (2004).

(31) Brownlee, C., Biography of Rudolf Jaenisch. Proceedings National Academy Sciences USA 101: 13982–4 (2004).

(32) Brownlee, C., Biography of Rudolf Jaenisch. Proceedings National Academy Sciences USA 101: 13982–4 (2004).

(33) Rudolf Jaenisch, Science Watch, <http://archive.sciencewatch.com/inter/aut/ 2009/09-mar/09marJaen/> (2009).

(34) 1982: the transgenic mouse, University of Washington, <http://www.washington. edu/research/pathbreakers/1982b.html> (1996).

(35) stratton, K., Beyond luck, Bellwether, <http://www.vet.upenn.edu/docs/defaultsource/Research/brinster-story_bellwether.pdf?sfvrsn=0> (2012).

(36) Jiang, t., Xing, B. and Rao J., Recent developments of biological reporter technology for detecting gene expression. Biotechnology Genetic Engineering Revolution 25: 41–75 (2008).

(37) Gallagher, s., seeing the knee in a new light: fluorescent probe tracks osteoarthritis development, Tufts Now, <http://now.tufts.edu/news-releases/seeing-knee-new-lightfluorescent-probe-tracks-osteoarthritis-development#sthash.eVnoQk7g.dpuf> (2015).

(38) szabala, B. M., osipowski, P. and Malepszy, s. transgenic crops: the present state and new ways of genetic modification. Journal of Applied Genetics 55: 287–94 (2014).

(39) Rutherford, A. Why GM is the natural solution for future farming, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jan/31/gm-farming-natural- solution> (2015).

(40) GM (genetic modification), Soil Association, <http://www.soilassociation.org/gm> (2015).

(41) Gilbert, n., Case studies: a hard look at GM crops. Nature 497: 24–6

(2013).

(42) GM genocide?, The Economist, <http://www.economist.com/blogs/feastandfamine/ 2014/03/gm-crops-indian-farmers-and-suicide> (2014).

(43) GM genocide?, The Economist, <http://www.economist.com/blogs/feastandfamine/ 2014/03/gm-crops-indian-farmers-and-suicide> (2014).

(44) Terminator gene halt a 'major U-turn', BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/ tech/465222.stm> (1999).

(45) 42) GM genocide?, The Economist, <http://www.economist.com/blogs/feastandfamine/ 2014/03/gm-crops-indian-farmers-and-suicide> (2014).

(46) Reinhardt, C. and Ganzel, W., the science of hybrids, Wessel's Living History Farm, <http://www.livinghistoryfarm.org/farminginthe30s/crops_03.html> (2003).

(47) Are genetically modified plant foods safe to eat? Green Facts, <http://www.greenfacts. org/en/gmo/3-genetically-engineered-food/4-food-safety-labelling.htm> (2015).

(48) 46) Reinhardt, C. and Ganzel, W., the science of hybrids, Wessel's Living History Farm, <http://www.livinghistoryfarm.org/farminginthe30s/crops_03.html> (2003).

(49) 46) Reinhardt, C. and Ganzel, W., the science of hybrids, Wessel's Living History Farm, <http://www.livinghistoryfarm.org/farminginthe30s/crops_03.html> (2003).

(50) GM food study was 'flawed', BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/ 346651.stm> (1999).

(51) Vidal, J. and tran, M., Cut use of antibiotics in livestock, veterinary experts tell government, The Guardian, <http://www.theguardian.com/uk-news/2014/jul/07/ reduce-antibiotics-farm-animals-resistant-bacteria> (2014).

(52) Vidal, J. and tran, M., Cut use of antibiotics in livestock, veterinary experts tell government, The Guardian, <http://www.theguardian.com/uk-news/2014/jul/07/ reduce-antibiotics-farm-animals-resistant-bacteria> (2014).

(53) McKie, R., After 30 years, is a GM food breakthrough finally here?, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/2013/feb/02/genetic-modificationbreakthrough-golden-rice> (2013).

(54) Genes and human disease, World Health Organization, <http://www.who.int/ genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html> (2016).

(55) Genes and human disease, World Health Organization, <http://www.who.int/ genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html> (2016).

(56) GM (genetic modification), Soil Association, <http://www.soilassocia-

tion.org/gm> (2015).

(57) Why use gene therapy for cystic fibrosis? Oxford University Gene Medicine, <http://www.genemedresearch.ox.ac.uk/genetherapy/cfgt.html> (2012).

(58) Stem cell and gene therapy, Immune Deficiency Foundation, <http://primaryimmune.org/treatment-information/stem-cell-and-gene-therapy/> (2015).

(59) Kay, M. A., Glorioso, J. C. and naldini, L., Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. Nature Medicine 7: 33–40 (2001).

(60) Stem cell and gene therapy, Immune Deficiency Foundation, <http://primaryimmune.org/treatment-information/stem-cell-and-gene-therapy/> (2015).

(61) Life cycle of HIV, a retrovirus, Sinauer Associates, <http://www.sumanasinc.com/ webcontent/animations/content/lifecyclehiv.html> (2002).

(62) Journal of Clinical Investigation, Why gene therapy caused leukemia in some 'boy in the bubble syndrome' patients, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/08/080807175438.htm> (2008).

(63) Geddes, L., 'Bubble kid' success puts gene therapy back on track, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/mg22029413-200-bubble-kid-successputs-gene-therapy-back-on-track/> (2013).

(64) Genes and human disease, World Health Organization, <http://www.who.int/ genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html> (2016).

(65) Prasad, A., teratomas: the tumours that can transform into 'evil twins', The Guardian, <http://www.theguardian.com/commentisfree/2015/apr/27/teratoma-tumour-eviltwin-cancer> (2015).

(66) Lewis, R. A., stem cell legacy: Leroy stevens, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/12717/title/A-stem-Cell-Legacy--Leroy-stevens/> (2000).

(67) Lancaster, C., How teratomas became embryonic stem cells, 24th International Congress of History of Science, Technology and Medicine, <http://www.ichstm2013.com/ blog/2013/05/30/how-teratomas-became-embryonic-stem-cells/> (2013).

(68) Lewis, R. A., stem cell legacy: Leroy stevens, The Scientist, <http://www.the-scientist.
com/?articles.view/articleno/12717/title/A-stem-Cell-Legacy--Leroy-stevens/> (2000).

(69) Lancaster, C., How teratomas became embryonic stem cells, 24th International Congress of History of Science, Technology and Medicine, <http://www.ichstm2013.com/ blog/2013/05/30/how-teratomas-be-

came-embryonic-stem-cells/> (2013).

(70) Prelle, K., Zink, n. and Wolf, E., Pluripotent stem cells: model of embryonic development, tool for gene targeting, and basis of cell therapy. Anatomia, Histologia, Embryologia 31: 169–86 (2002).

(71) Prelle, K., Zink, n. and Wolf, E., Pluripotent stem cells: model of embryonic development, tool for gene targeting, and basis of cell therapy. Anatomia, Histologia, Embryologia 31: 169–86 (2002).

(72) Prelle, K., Zink, n. and Wolf, E., Pluripotent stem cells: model of embryonic development, tool for gene targeting, and basis of cell therapy. Anatomia, Histologia, Embryologia 31: 169–86 (2002).

(73) Krejci, L., Altmannova, V., spirek, M. and Zhao, X., Homologous recombination and its regulation. Nucleic Acids Research 40: 5795–818 (2012).

(74) otto, s., sexual reproduction and the evolution of sex. Nature Education 1: 182 (2008).

(75) Laden, G., How long is a human generation? Science Blogs, <http://scienceblogs.com/gregladen/2011/03/01/how-long-is-a-generation/> (2011).

(76) todar, K., the growth of bacterial populations, Online Textbook of Bacteriology, <http://textbookofbacteriology.net/growth_3.html> (2012).

(77) Moulton, G. E., Meiosis and sexual reproduction, Infoplease, <http://www.infoplease. com/cig/biology/meiosis-sexual-reproduction.html> (2015).

(78) Jones, s., Angelina Jolie's aunt debbie Martin dies of breast cancer, The Guardian, <http://www.theguardian.com/film/2013/may/27/angelina-jolie-aunt-debbiemartin-dies-breast-cancer> (2013).

(79) Jones, s., Angelina Jolie's aunt debbie Martin dies of breast cancer, The Guardian, <http://www.theguardian.com/film/2013/may/27/angelina-jolie-aunt-debbiemartin-dies-breast-cancer> (2013)

(80) otto, s., sexual reproduction and the evolution of sex. Nature Education 1: 182 (2008).

(81) Powell, s. n. and Kachnic, L. A. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, dnA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. Oncogene 22: 5784–91 (2003).

(82) Welcsh, P. L. and King, M., BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. Human Molecular Genetics 10: 705–13 (2001).

(83) The nobel Prize in Physiology or Medicine 2007, Nobel Foundation, <http://www. nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2007/> (2007).

(84) Connor, s., the breakthrough of 'gene targeting', The Independent, <http://www.
independent.co.uk/news/science/the-breakthrough-of-gene-targeting-394494. html> (2007).

(85) Connor, s., the breakthrough of 'gene targeting', The Independent, <http://www.

(86) independent.co.uk/news/science/the-breakthrough-of-gene-targeting-394494. html> (2007).

(87) Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

(88) Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

(89) Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

(90) Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

(91) Gumbel, A., Mario Capecchi: the man who changed our world, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/mario-capecchi-the-man-whochanged-our-world-396387.html> (2007).

(92) Babinet, C. J., transgenic mice: an irreplaceable tool for the study of mammalian development and biology. American Society of Nephrology 11: s88–s94 (2000).

(93) Parrington, J. and tunn, R., Ca(2+) signals, nAAdP and two-pore channels: role in cellular differentiation. Acta physiologica (Oxford) 211: 285–96 (2014).

(94) Berridge, M. J., Bootman, M. d. and Roderick, H. L., Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. Nature Reviews. Molecular and Cell Biology 4: 517–29 (2003).

(95) Babinet, C. J., transgenic mice: an irreplaceable tool for the study of mammalian development and biology. American Society of Nephrology 11: s88–s94 (2000).

(96) Babinet, C. J., transgenic mice: an irreplaceable tool for the study of mammalian development and biology. American Society of Nephrology 11: s88–s94 (2000).

(97) A case study of the effects of mutation: sickle cell anemia, Understanding Evolution, <http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/muta-

tions_06> (2016).

(98) Kashir, J., Heindryckx, B., Jones, C., de sutter, P., Parrington, J. and Coward K., oocyte activation, phospholipase C zeta and human infertility. Human Reproduction Update 16: 690–703 (2010).

(99) Babinet, C. J., transgenic mice: an irreplaceable tool for the study of mammalian development and biology. American Society of Nephrology 11: s88–s94 (2000).

الفصل الثالث

(1) Editors of Encyclopædia Britannica, sun worship, Encyclopædia Britannica, <http:// www.britannica.com/EBchecked/topic/573676/sun-worship> (2015).

(2) Circadian rhythms fact sheet, National Institutes of Health, <http://www.nigms.nih. gov/Education/Pages/Factsheet_CircadianRhythms.aspx> (2015).

(3) sample, I., Jet lag and night shifts disrupt rhythm of hundreds of genes, study shows, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/20/jeg-lagdisrupts-genes-study> (2014).

(4) Diverse eyes, Understanding Evolution, <http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/ article/0_0_0/eyes_02> (2005).

(5) Rhodes, J., the beautiful flight paths of fireflies, Smithsonian Magazine, <http:// www.smithsonianmag.com/arts-culture/beautiful-flight-paths-fireflies180949432/?no-ist> (2014).

(6) Bioluminescence, National Geographic, http://education.nationalgeographic.com/education/encyclopedia/bioluminescence/?ar_=1 (2016).

(7) Bioluminescence, National Geographic, <http://education.nationalgeographic.com/education/encyclopedia/bioluminescence/?ar_a=1> (2016).

(8) Robert Hooke, Famous Scientists, <http://www.famousscientists.org/roberthooke/> (2016).

(9) House, P., Robert Hooke and the discovery of the cell, Science of Aging, <http:// www.science-of-aging.com/timelines/hooke-history-cell-discovery.php> (2009).

(10) Hughes, E. and Pierson, R., the animalcules of Antoni Van Leeuwenhoek, Journal of Obstetrics and Gynaecology 35: 960 (2013).

(11) Kelly, d., the first person who ever saw sperm cells collected them from his wife, Gizmodo, <http://throb.gizmodo.com/the-first-time-anyone-saw-sperm-1708170526> (2015).

(12) Rosenhek, J., sperm spotter, Doctor’s Review, <http://www.doctorsre-

view.com/ history/sperm-spotter/> (2008).

(13) Freeman, L., A quick autopsy my love, then off to the ball: the eccentric behaviour of dutch natural scientist Antoni van Leeuwenhoek and painter Johannes Vermeer, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/home/books/article-3052742/A-quick- autopsy-love-ball-eccentric-behaviour-dutch-natural-scientist-Antoni-vanLeeuwenhoek.html> (2015).

(14) What is electron microscopy? University of Massachusetts, <http://www.umassmed. edu/cemf/whatisem/> (2015).

(15) Quick, d., the world's most advanced electron microscope, Gizmag, <http://www. gizmag.com/the-worlds-most-advanced-microscope/10237/> (2008).

(16) What is electron microscopy? University of Massachusetts, <http://www.umassmed. edu/cemf/whatisem/> (2015).

(17) Parrington, J. and Coward, K., the spark of life. Biologist (London) 50: 5–10 (2003).

(18) Grasa, P., Coward, K., Young, C. and Parrington, J., the pattern of localization of the putative oocyte activation factor, phospholipase Czeta, in uncapacitated, capacitated, and ionophore-treated human spermatozoa. Human Reproduction 23: 2513–22 (2008).

(19) Heytens, E., Parrington, J., Coward, K., Young, C., Lambrecht, s., Yoon, s. Y., Fissore, R. A., Hamer, R., deane, C. M., Ruas, M., Grasa, P., soleimani, R., Cuvelier, C. A., Gerris, J., dhont, M., deforce, d., Leybaert, L. and de sutter, P., Reduced amounts and abnormal forms of phospholipase C zeta (PLCzeta) in spermatozoa from infertile men. Human Reproduction 24: 2417–28 (2009).

(20) Robinson, R., A close look at hearing repair, one protein at a time. PLoS Biology 11: e1001584 (2013).

(21) nordqvist, J., new mechanism of inner-ear repair discovered, Medical News Today, <http://www.medicalnewstoday.com/articles/261808.php> (2013).

(22) Robinson, R., A close look at hearing repair, one protein at a time. PLoS Biology 11: e1001584 (2013).

(23) Friday, L., osamu shimomura's serendipitous nobel, BU Today, <http://www.bu.edu/ today/2009/osamu-shimomura%E2%80%99s-serendipitous-nobel/> (2009).

(24) Markoff, J., For witness to nagasaki, a life focused on science, New York Times, <http://www.nytimes.com/2013/05/12/science/for-witness-to-nagasaki-a-life- focused-on-science.html?_r=0> (2013).

(25) Kawaguichi, A., nobel winner shimomura returns to isle once

again to seek fireflies, Japan Times, <http://www.japantimes.co.jp/news/2013/11/07/national/nobelwinner-shimomura-returns-to-isle-to-once-again-seek-sea-fireflies/#. Vqz1pLKLt0n> (2013).

(26) shimomura, o., Johnson, F. H. and saiga, Y., Extraction, purification and properties of aequorin, a bioluminescent protein from the luminous hydromedusan, Aequorea. Journal of Cellular and Comparative Physiology 59: 223–39 (1962).

(27) Berridge, M. J., Lipp, P. and Bootman, M. d., the versatility and universality of calcium signalling. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 1: 11–21 (2000).

(28) Parrington, J., davis, L. C., Galione, A. and Wessel, G., Flipping the switch: how a sperm activates the egg at fertilization. Developmental Dynamics 236: 2027–38 (2007).

(29) Ito, J., Parrington, J. and Fissore, R. A., PLCζ and its role as a trigger of development in vertebrates. Molecular Reproduction and Development 78: 846–53 (2011).

(30) Webb, s. E. and Miller, A. L., Calcium signalling during zebrafish embryonic development. BioEssays 22: 113–23 (2000).

(31) Webb, s. E. and Miller, A. L., Calcium signalling during zebrafish embryonic development. BioEssays 22: 113–23 (2000).

(32) the nobel Prize in Chemistry 2008, The Nobel Foundation, <http://www.nobelprize. org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2008/> (2008).

(33) the nobel Prize in Chemistry 2008, The Nobel Foundation, <http://www.nobelprize. org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2008/> (2008).

(34) davis, L. C., Morgan, A. J., Chen, J. L., snead, C. M., Bloor-Young, d., shenderov, E., stanton-Humphreys, M. n., Conway, s. J., Churchill, G. C., Parrington, J., Cerundolo, V. and Galione A., nAAdP activates two-pore channels on t cell cytolytic granules to stimulate exocytosis and killing. Current Biology 22: 2331–7 (2012).

(35) davis, L. C., Morgan, A. J., Chen, J. L., snead, C. M., Bloor-Young, d., shenderov, E., stanton-Humphreys, M. n., Conway, s. J., Churchill, G. C., Parrington, J., Cerundolo, V. and Galione A., nAAdP activates two-pore channels on t cell cytolytic granules to stimulate exocytosis and killing. Current Biology 22: 2331–7 (2012).

(36) Rose, s., Lynn Margulis obituary, The Guardian, <http://www.theguardian.com/ science/2011/dec/11/lynn-margulis-obtiuary> (2011).

(37) Caprette, d., the electron transport system of mitochondria, Rice University, <http://www.ruf.rice.edu/~bioslabs/studies/mitochondria/mitets.html> (2005).

(38) Chial, H. and Craig, J., mtdnA and mitochondrial diseases. Nature Ed-

ucation 1: 217 (2008).

(39) Chial, H. and Craig, J., mtdnA and mitochondrial diseases. Nature Education 1: 217 (2008).

(40) Piomboni, P., Focarelli, R., stendardi, A., Ferramosca, A. and Zara, V., the role of mitochondria in energy production for human sperm motility. International Journal of Andrology 35: 109–24 (2012).

(41) Ankel-simons, F. and Cummins, J. M., Misconceptions about mitochondria and mammalian fertilization: implications for theories on human evolution. Proceedings National Academy Sciences USA 93: 13859–63 (1996).

(42) shitara, H., Kaneda, H., sato, A., Iwasaki, K., Hayashi, J., taya, C. and Yonekawa, H., non-invasive visualization of sperm mitochondria behavior in transgenic mice with introduced green fluorescent protein (GFP). FEBS Letters 500: 7–11 (2001).

(43) shitara, H., Kaneda, H., sato, A., Iwasaki, K., Hayashi, J., taya, C. and Yonekawa, H., non-invasive visualization of sperm mitochondria behavior in transgenic mice with introduced green fluorescent protein (GFP). FEBS Letters 500: 7–11 (2001).

(44) sutovsky, P., Moreno, R. d., Ramalho-santos, J., dominko, t., simerly, C. and schatten, G., Ubiquitin tag for sperm mitochondria. Nature 402: 371–2 (1999).

(45) Maher, B., Making new eggs in old mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/2009/090411/full/news.2009.362.html#B2> (2009).

(46) Richards, s., ovarian stem cells in humans?, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleno/31793/title/ovarian-stem-Cells-in-Humans-/> (2012).

(47) Maher, B., Making new eggs in old mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/2009/090411/full/news.2009.362.html#B2> (2009).

(48) Couzin-Frankel, J., Feature: a controversial company offers a new way to make a baby, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/11/feature-controversialcompany-offers-new-way-make-baby> (2015).

(49) Connor, s., Eggs unlimited: an extraordinary tale of scientific discovery, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/healthnews/eggs-unlimited-an-extraordinary-tale-of-scientific-discovery-7624715. html> (2012).

(50) Couzin-Frankel, J., Feature: a controversial company offers a new way to make a baby, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/11/feature-controversialcompany-offers-new-way-make-baby> (2015).

(51) Connor, s., Eggs unlimited: an extraordinary tale of scientific discovery, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/healthnews/eggs-unlimited-an-extraordinary-tale-of-scientific-discovery-7624715. html> (2012).

(52) Editorial, the human brain is the most complex structure in the universe. Let's do all we can to unravel its mysteries, The Independent, <http://www.independent. co.uk/voices/editorials/the-human-brain-is-the-most-complex-structure-in-theuniverse-let-s-do-all-we-can-to-unravel-its-9233125.html> (2014).

(53) olson, s., How complex is a mouse brain? Next Big Future, <http://nextbigfuture. com/2012/05/how-complex-is-mouse-brain.html> (2012).

(54) Brains of mice and humans function similarly when 'place learning', KU Leuven, <http://www.kuleuven.be/campus/english/news/2013/brains-of-mice-and- humans-function-similarly-when-place-learning> (2013).

(55) Baker, M., Microscopy: bright light, better labels. Nature 478: 137–42 (2010).

(56) Than, K., Brain cells colored to create 'brainbow', Live Science, <http://www.livescience.com/1977-brain-cells-colored-create-brainbow.html> (2007).

(57) Jabr, F., Know your neurons: how to classify different types of neurons in the brain's forest, Scientific American, <http://blogs.scientificamerican.com/brainwaves/knowyour-neurons-classifying-the-many-types-of-cells-in-the-neuron-forest/> (2012).

(58) Baker, M., Microscopy: bright light, better labels. Nature 478: 137–42 (2010).

(59) Richard Axel and Linda Buck awarded 2004 nobel Prize in Physiology or Medicine, HHMI News, <http://www.hhmi.org/news/richard-axel-and-linda-buck- awarded-2004-nobel-prize-physiology-or-medicine> (2004).

(60) Richard Axel and Linda Buck awarded 2004 nobel Prize in Physiology or Medicine, HHMI News, <http://www.hhmi.org/news/richard-axel-and-linda-buck- awarded-2004-nobel-prize-physiology-or-medicine> (2004).

(61) Richard Axel and Linda Buck awarded 2004 nobel Prize in Physiology or Medicine, HHMI News, <http://www.hhmi.org/news/richard-axel-and-linda-buck- awarded-2004-nobel-prize-physiology-or-medicine> (2004).

(62) A nose for science: Buck, '75, wins nobel for decoding genetics of smell, University of Washington, <http://www.washington.edu/alumni/columns/dec04/briefings_ buck.html> (2004).

(63) Richard Axel and Linda Buck awarded 2004 nobel Prize in Physiology or Medicine, HHMI News, <http://www.hhmi.org/news/richard-axel-and-linda-buck- awarded-2004-nobel-prize-physiology-or-medicine> (2004).

(64) Pieribone, V. and Gruber, d. F., Aglow in the Dark: The Revolutionary Science of Biofluorescence (Belknap Press of Harvard University Press, 2005), pp. 210–11.

(65) Cherry, K., What is a neuron? About Education, <http://psychology.about.com/od/ biopsychology/f/neuron01.htm> (2014).

(66) Pieribone, V. and Gruber, d. F., Aglow in the Dark: The Revolutionary Science of Biofluorescence (Belknap Press of Harvard University Press, 2005), pp. 210–11.

(67) takeuchi, H. and sakano, H., neural map formation in the mouse olfactory system. Cellular and Molecular Life Sciences 71: 3049–57 (2014).

(68) Cherry, K., What is an action potential? About Education, <http://psychology. about.com/od/aindex/g/actionpot.htm> (2014).

(69) Cherry, K., What is an action potential? About Education, <http://psychology. about.com/od/aindex/g/actionpot.htm> (2014).

(70) Cherry, K., What is an action potential? About Education, <http://psychology. about.com/od/aindex/g/actionpot.htm> (2014).

(71) depauw, F. A., Rogato, A., Ribera d'Alcala, M. and Falciatore, A. J., Exploring the molecular basis of responses to light in marine diatoms. Journal of Experimental Botany 63: 1575–91 (2012).

(72) depauw, F. A., Rogato, A., Ribera d'Alcala, M. and Falciatore, A. J., Exploring the molecular basis of responses to light in marine diatoms. Journal of Experimental Botany 63: 1575–91 (2012).

(73) Crick, F. H. C., in the brain (Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/magazine/sa/1979/09-01/> (1979), pp. 130–40.

(74) Feilden, t., switching on a light in the brain, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/ news/science-environment-20513292> (2012).

(75) Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

(76) Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

(77) Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

(78) Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

(79) Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

(80) Colapinto, J., Lighting the brain, New Yorker, <http://www.newyorker.com/magazine/2015/05/18/lighting-the-brain> (2015).

(81) Adams, A., optogenetics earns stanford professor Karl deisseroth the Keio Prize in medicine, Stanford News, <http://news.stanford.edu/features/2014/optogenetics/> (2014).

(82) Adams, A., optogenetics earns stanford professor Karl deisseroth the Keio Prize in medicine, Stanford News, <http://news.stanford.edu/features/2014/optogenetics/> (2014).

(83) Adams, A., optogenetics earns stanford professor Karl deisseroth the Keio Prize in medicine, Stanford News, <http://news.stanford.edu/features/2014/optogenetics/> (2014).

(84) Adams, A., optogenetics earns stanford professor Karl deisseroth the Keio Prize in medicine, Stanford News, <http://news.stanford.edu/features/2014/optogenetics/> (2014).

(85) Prigg, M., Researchers reveal neural switch that turns dREAMs on and off in seconds, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3274586/ Researchers-reveal-neural-switch-turns-dREAMs-seconds.html> (2015).

(86) Prigg, M., Researchers reveal neural switch that turns dREAMs on and off in seconds, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3274586/ Researchers-reveal-neural-switch-turns-dREAMs-seconds.html> (2015).

(87) Prigg, M., Researchers reveal neural switch that turns dREAMs on and off in seconds, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-3274586/ Researchers-reveal-neural-switch-turns-dREAMs-seconds.html> (2015).

(88) Aristotle, on memory and reminiscence, Massachusetts Institute of Technology, <http://classics.mit.edu/Aristotle/memory.html> (2009).

(89) Mastin, L., the study of human memory, The Human Memory, <http://www.humanmemory.net/intro_study.html> (2010).

(90) Mastin, L., the study of human memory, The Human Memory, <http://www.humanmemory.net/intro_study.html> (2010).

(91) Lømo t., the discovery of long-term potentiation. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B Biological Sciences 358: 617–20 (2003).

(92) Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made-1.15330#/b2> (2014).

(93) Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-mem-

ories-are-made-1.15330#/b2> (2014).

(94) Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made-1.15330#/b2> (2014).

(95) Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made-1.15330#/b2> (2014).

(96) Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made-1.15330#/b2> (2014).

(97) Callaway, E., Flashes of light show how memories are made, Nature News, <http://www.nature.com/news/flashes-of-light-show-how-memories-are-made-1.15330#/b2> (2014).

(98) Agence France-Presse, Amnesia researchers use light to restore 'lost' memories in mice, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/may/29/amnesiaresearchers-use-light-to-restore-lost-memories-in-mice> (2015).

(99) Agence France-Presse, Amnesia researchers use light to restore 'lost' memories in mice, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/may/29/amnesiaresearchers-use-light-to-restore-lost-memories-in-mice> (2015).

(100) Agence France-Presse, Amnesia researchers use light to restore 'lost' memories in mice, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/may/29/amnesiaresearchers-use-light-to-restore-lost-memories-in-mice> (2015).

(101) shen, H., Activating happy memories cheers moody mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/activating-happy-memories-cheers-moody-mice- 7782> (2015).

(102) shen, H., Activating happy memories cheers moody mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/activating-happy-memories-cheers-moody-mice- 7782> (2015).

(103) shen, H., Activating happy memories cheers moody mice, Nature News, <http://www.nature.com/news/activating-happy-memories-cheers-moody-mice- 7782> (2015).

(104) Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

(105) Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

(106) Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

(107) Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

(108) Callaway, E., Be still my light-controlled heart, Nature News, <http://www.nature.com/news/2010/101111/full/news.2010.605.html> (2010).

(109) Pathak, G. P., Vrana, J. d. and tucker, C. L., optogenetic control of cell function using engineered photoreceptors. Biology of the Cell 105: 59–72 (2013).

(110) Costandi, M., Light switches on the brain, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/blog/2010/nov/17/light-switches-brain-optogenetics> (2010).

(111) Gwynne, P., Genetically engineered protein responds remotely to red light, Inside Science, <http://www.insidescience.org/content/sending-light-through-skullinfluence-brain-activity/1811> (2014).

(112) optogenetics shines with inner bioluminescence, GEN News Highlights, <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/optogenetics-shines-with-innerbioluminescence/81251801/> (2015).

(113) optogenetics shines with inner bioluminescence, GEN News Highlights, <http://www.genengnews.com/gen-news-highlights/optogenetics-shines-with-innerbioluminescence/81251801/> (2015).

(114) Wagner, d., sound waves give san diego neuroscientists control over brain cells, KPBS, <http://www.kpbs.org/news/2015/sep/28/sound-waves-give-san-diego- neuroscientists-control/> (2015).

(115) Wagner, d., sound waves give san diego neuroscientists control over brain cells, KPBS, <http://www.kpbs.org/news/2015/sep/28/sound-waves-give-san-diego- neuroscientists-control/> (2015).

الفصل الرابع

(1) Glauser, W. and aylor, M., Hype in science: it's not just the media's fault, Healthy Debate, <http://healthydebate.ca/2015/03/topic/hype-in-science> (2015).

(2) Mello, C., Phone interview by Parrington, J., 23 March (2015).

(3) Mundasad, ., Row over human embryo gene editing, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-32446954> (2015).

(4) olgin, E., tem cell rat race, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/article o/27244/title/ tem-cell-rat-race/> (2009).

(5) elugu, B. P., Ezashi, . and Roberts, R. M., he promise of stem cell research in pigs and other ungulate species. Stem Cell Reviews 6: 31–41 (2010).

(6) Blair, K., Wray, J. and mith, A., he liberation of embryonic stem cells. PLoS Genetics 7: e1002019 (2011).

(7) Riordan, . M., Heruth, . P., Zhang, L. Q. and Ye, . Q., Application of CRI PR/
Cas9 for biomedical discoveries. Cell and Bioscience 5: 33 (2015).

(8) Aida, ., Imahashi, R. and anaka, K., ranslating human genetics into mouse: the impact of ultra-rapid in vivo genome editing. Development Growth and Differentiation 56: 34–45 (2014).

(9) Maxmen, A., Easy A editing will remake the world. Buckle up, Wired, <http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/> (2015).

(10) Weeks, . P., palding, M. H. and Yang, B., Use of designer nucleases for targeted gene and genome editing in plants. Plant Biotechnology Journal 14: 483–95 (2015).

(11) Regalado, A., uPont predicts CRI PR plants on dinner plates in five years, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/542311/dupont-predictscrispr-plants-on-dinner-plates-in-five-years/> (2015).

(12) George Church: the future without limit, National Geographic, <http://news.nationalgeographic.com/news/innovators/2014/06/140602-george-church-innovation-biology-science-genetics-de-extinction/> (2014).

(13) Prakash, R., Zhang, Y., Feng, W. and Jasin, M., Homologous recombination and human health: the roles of BRCA1, BRCA2, and associated proteins. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 7: a016600 (2015).

(14) Marx, V., Genome-editing tools storm ahead. Nature Methods 9: 1055–9 (2012).

(15) Marx, V., Genome-editing tools storm ahead. Nature Methods 9: 1055–9 (2012).

(16) Klug, A., he discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. Annual Reviews in Biochemistry 79: 213–31 (2010).Endnot s306.

(17) hekhar, C., Finger pointing: engineered zinc-finger proteins allow precise modification and regulation of genes. Chemistry and Biology 15: 1241–2 (2008).

(18) Leong, I. U., Lai, ., Lan, C. C., Johnson, R., Love, . R., Johnson, R. and Love, . R., argeted mutagenesis of zebrafish: use of zinc finger nucleases. Birth Defects Research C Embryo Today 93: 249–55 (2011).

(19) Jagadeeswaran, P., Zinc fingers poke zebrafish, cause thrombosis! Blood 124: 9–10 (2014).

(20) Joung, J. K. and ander, J. ., ALE s: a widely applicable technology for targeted genome editing. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 14: 49–55 (2013).

(21) Ishino, Y., hinagawa, H., Makino, K., Amemura, M. and akata, A., ucle-

otide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in Escherichia coli, and identification of the gene product. Journal of Bacteriology 169: 5429–33 (1987).

(22) Ishino, Y., hinagawa, H., Makino, K., Amemura, M. and akata, A., ucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conver sion in Escherichia coli, and identification of the gene product. Journal of Bacteriology 169: 5429–33 (1987).

(23) Jansen, R., Embden, J. ., Gaastra, W. and chouls, L. M., Identification of genes that are associated with A repeats in prokaryotes. Molecular Microbiology 43: 1565–75 (2002).

(24) Zimmer, C., Breakthrough A editor borne of bacteria, Quanta Magazine, <https://www.quantamagazine.org/20150206-crispr-dna-editor-bacteria/> (2015).

(25) Zimmer, C., Breakthrough A editor borne of bacteria, Quanta Magazine, <https://www.quantamagazine.org/20150206-crispr-dna-editor-bacteria/> (2015).

(26) Pollack, A., Jennifer oudna, a pioneer who helped simplify genome editing, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/05/12/science/jennifer-doudna-crisprcas9-genetic-engineering.html?_r=0> (2015).

(27) Pollack, A., Jennifer oudna, a pioneer who helped simplify genome editing, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/05/12/science/jennifer-doudna-crispr cas9-genetic-engineering.html?_r=0> (2015).

(28) Pollack, A., Jennifer oudna, a pioneer who helped simplify genome editing, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/05/12/science/jennifer-doudna-crispr cas9-genetic-engineering.html?_r=0> (2015).

(29) Pollack, A., Jennifer oudna, a pioneer who helped simplify genome editing, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/05/12/science/jennifer-doudna-crispr cas9-genetic-engineering.html?_r=0> (2015).

(30) 2015 Genetics Prize: Jennifer oudna, Gruber Foundation, <http://gruber.yale.edu/genetics/jennifer-doudna> (2015).

(31) 2015 Genetics Prize: Jennifer oudna, Gruber Foundation, <http://gruber.yale.edu/genetics/jennifer-doudna> (2015).

(32) 2015 Genetics Prize: Jennifer oudna, Gruber Foundation, <http://gruber.yale.edu/genetics/jennifer-doudna> (2015).

(33) töppler, M. C., What is a ‘flesh-eating’ bacterial infection? Medicine Net, <http://www.medicinenet.com/flesh_eating_bacterial_infection/views.htm> (2015).

(34) Connor, S , ‘ he more we looked into the mystery of CRI PR, the more interesting it seemed’, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/the-morewe-looked-into-the-mystery-of-crispr-

the-more-interesting-it-seemed-8925328.html> (2013).

(35) Loria, K., he researchers behind ‘the biggest biotech discovery of the century’ found it by accident, Tech Insider, <http://www.techinsider.io/the-people-whodiscovered-the-most-powerful-genetic-engineering-tool-we-know-found-it-byaccident-2015-6> (2015).

(36) Rogers, A., A CRI PR cut, Pomona College Magazine, <http://magazine.pomona.edu/2015/spring/a-crispr-cut/> (2015).

(37) Loria, K., he researchers behind ‘the biggest biotech discovery of the century’ found it by accident, Tech Insider, <http://www.techinsider.io/the-people-who discovered-the-most-powerful-genetic-engineering-tool-we-know-found-it-by accident-2015-6> (2015).

(38) Ledford, H., CRI PR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).

(39) hay, J. W. and Wright., W. E., Hayflick, his limit, and cellular ageing. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 1: 72–6 (2000).

(40) Zielinski, ., Henrietta Lacks’ ‘immortal’ cells, Smithsonian Magazine, <http://www.smithsonianmag.com/science-nature/henrietta-lacks-immortal-cells6421299/?no-ist> (2010). Endnot s 307.

(41) Masters, J. R., Human cancer cell lines: fact and fantasy. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 1: 233–6 (2000).

(42) Masters, J. R., Human cancer cell lines: fact and fantasy. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 1: 233–6 (2000).

(43) kelin, M., Rupnik, M. and Cencic, A., Pancreatic beta cell lines and their applications in diabetes mellitus research. ALTEX 27: 105–13 (2010).

(44) rounson, A., A rapidly evolving revolution in stem cell biology and medicine. Reproductive Biomedicine Online 27: 756–64 (2013).

(45) Agrawal, ., asaradhi, P. V., Mohmmed, A., Malhotra, P., Bhatnagar, R. K. and Mukherjee, . K., R A interference: biology, mechanism, and applications. Microbiology and Molecular Biology Reviews 67: 657–85 (2003).

(46) Calcraft, P. J., Ruas, M., Pan, Z., Cheng, X., Arredouani, A., Hao, X., ang, J., Rietdorf, K., eboul, L., Chuang, K. ., Lin, P., Xiao, R., Wang, C., Zhu, Y., Lin, Y., Wyatt, C. ., Parrington, J., Ma, J., Evans, A. M., Galione, A. and Zhu, M. X., AA P mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels. Nature 459: 596–600 (2009).

(47) Calcraft, P. J., Ruas, M., Pan, Z., Cheng, X., Arredouani, A., Hao, X., ang, J., Rietdorf, K., eboul, L., Chuang, K. ., Lin, P., Xiao, R., Wang, C., Zhu, Y., Lin, Y., Wyatt, C. ., Parrington, J., Ma, J., Evans, A. M., Galione, A. and Zhu, M. X., AA P mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels. Nature 459: 596–600 (2009).

(48) Galione, A., Evans, A. M., Ma, J., Parrington, J., Arredouani, A., Cheng,

X. and Zhu, M. X., he acid test: the discovery of two-pore channels (PCs) as AA P-gated endolysosomal Ca(2+) release channels. Pflugers Archiv 458: 869–76 (2009).

(49) Grens, K., Feng Zhang: the Midas of methods, The Scientist, <http://www.thescientist.com/?articles.view/article o/40582/title/Feng-Zhang--he-Midas-of-Methods/> (2014).

(50) Maxmen, A., Easy A editing will remake the world. Buckle up, Wired, <http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/> (2015).

(51) Maxmen, A., Easy A editing will remake the world. Buckle up, Wired, <http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/> (2015).

(52) Maxmen, A., Easy A editing will remake the world. Buckle up, Wired, <http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/> (2015).

(53) Moore, J. ., he impact of CRI PR-Cas9 on target identification and validation. Drug Discovery Today 20: 450–7 (2015).

(54) Moore, J. ., he impact of CRI PR-Cas9 on target identification and validation. Drug Discovery Today 20: 450–7 (2015).

(55) Moore, J. ., he impact of CRI PR-Cas9 on target identification and validation. Drug Discovery Today 20: 450–7 (2015).

(56) halem, ., anjana, . E., Hartenian, E., hi, X., cott, . A., Mikkelsen, . Heckl, ., Ebert, B. L., Root, . E., oench, J. G. and Zhang F., Genome-scale CRI PR-Cas9 knockout screening in human cells. Science 343: 84–7 (2014).

(57) Goldsmith, P., In vivo CRI PR-Cas9 screen sheds light on cancer metastasis and tumor evolution, Broad Institute, <https://www.broadinstitute.org/news/6607> (2015).

(58) Platt, R. J., Chen, ., Zhou, Y., Yim, M. J., wiech, L., Kempton, H. R., ahlman, J. E., Parnas, ., Eisenhaure, . M., Jovanovic, M., Graham, . B., Jhunjhunwala, ., Heidenreich, M., Xavier, R. J., Langer, R., Anderson, . G., Hacohen, ., Regev, A., Feng, G., harp, P. A. and Zhang F., CRI PR-Cas9 knockin mice for genome editing and cancer modeling. Cell 159: 440–55 (2014).

(59) Platt, R. J., Chen, ., Zhou, Y., Yim, M. J., wiech, L., Kempton, H. R., ahlman, J. E., Parnas, ., Eisenhaure, . M., Jovanovic, M., Graham, . B., Jhunjhunwala, ., Heidenreich, M., Xavier, R. J., Langer, R., Anderson, . G., Hacohen, ., Regev, A., Feng, G., harp, P. A. and Zhang F., CRI PR-Cas9 knockin mice for genome edit ing and cancer modeling. Cell 159: 440–55 (2014).

(60) nyder, B., ew technique accelerates genome editing process, Vanderbilt University,
<http://news.vanderbilt.edu/2014/08/new-technique-accelerates-genome-editingprocess/> (2014).

(61) Phillips, T . and Hoopes, L., ranscription factors and transcriptional control in eukaryotic cells. Nature Education 1: 119 (2008).

(62) aunders, T. L., Inducible transgenic mouse models. Methods Molecular Biology 693: 103–15 (2011).

(63) Akst, J., ptogenetics meets CRI PR, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/article o/43255/title/ ptogenetics-Meets-CRI PR/> (2015). Endnot s308.

(64) Lavars, N, cientists reduce blood sugar levels in mice by remote control, Gizmag,
<http://www.gizmag.com/scientists-blood-sugar-level-mice-remote-control/35248/> (2014).

(65) Lavars, N, cientists reduce blood sugar levels in mice by remote control, Gizmag, <http://www.gizmag.com/scientists-blood-sugar-level-mice-remote-control/35248/> (2014).

(66) Fleischman, J., How Jennifer oudna turned over the proverbial rock and found CRI PR, American Society for Cell Biology, <http://www.ascb.org/how-jennifer-doudnaturned-over-the-proverbial rock-and-found-crispr/> (2015).

(67) Fleischman, J., How Jennifer oudna turned over the proverbial rock and found CRI PR, American Society for Cell Biology, <http://www.ascb.org/how-jennifer-doudna turned-over-the-proverbial-rock-and-found-crispr/> (2015).

(68) Burke, K. L., Interview with a gene editor, American Scientist, <http://www.americanscientist.org/issues/pub/interview-with-a-gene-editor> (2015).

(69) Connor, S, cientific split: the human genome breakthrough dividing former col-eagues, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/scientific-split-the-human-genome-breakthrough-dividing-former-colleagues-9300456.html> (2014).

(70) Regalado, A., Who owns the biggest biotech discovery of the century? MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/532796/who-owns-the-biggest-biotech discovery-of-the-century/> (2014).

(71) Maxmen, A. M., Easy A editing will remake the world. Buckle up, Wired, <http://www.wired.com/2015/07/crispr-dna-editing-2/> (2015).

(72) ample, I., Pioneering scientists share £23m Breakthrough Prize pot at U awards, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/nov/10/breakthroughprize-scientists-23m-science-awards-2015> (2014).

(73) Regalado, A., ew CRI PR protein slices through genomes, patent prob-

lems, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/541681/new-crisprprotein-slices-through-genomes-patent-problems/> (2015).

(74) Connor, S, Crispr: scientists' hopes to win obel Prize for gene-editing technique at risk over patent dispute, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/crispr-scientists-hopes-to-win-nobel-prize-for-gene-editing-techniqueat-risk-over-patent-dispute-a6677436.html> (2015).

(75) Lin, L., Eric Lander criticized for CRI PR article, The Tech, <http://tech.mit.edu/V135/ 37/crispr.html> (2016).

(76) Knapton, S, A detectives win obel Prize for cancer cure breakthrough, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/11916833/ Adetectives-win- obel-Prize-for-cancer-cure-breakthrough.html> (2015).

(77) Katz, Y., Who owns molecular biology? Boston Review, <http://bostonreview.net/books-ideas/yarden-katz-who-owns-molecular-biology> (2015).

(78) Lin, L., Eric Lander criticized for CRI PR article, The Tech, <http://tech.mit.edu/V135/ 37/crispr.html> (2016).

(79) Regalado, A., CRI PR patent fight now a winner-take-all match, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/536736/crispr-patent-fight-nowa-winner-take-all-match/> (2015).

(80) Zimmer, C., Breakthrough A editor borne of bacteria, Quanta Magazine, <https://www.quantamagazine.org/20150206-crispr-dna-editor-bacteria/> (2015).

(81) Lanphier, E., Urnov, F., Haecker, . E., Werner, M. A. and molenski, J. on't edit the human germ line. Nature 519: 410–1 (2015).

(82) crutinizing science: peer review, Understanding Science: How Science Really Works, <http://undsci.berkeley.edu/article/howscienceworks_16> (2015). Endnot s309.

(83) Cyranoski, D, Ethics of embryo editing divides scientists, Nature News, <http://www.nature.com/news/ethics-of-embryo-editing-divides-scientists-1.17131> (2015).

(84) Cyranoski,D . and Reardon, S, Chinese scientists genetically modify human embryos, Nature News, <http://www.nature.com/news/chinese-scientists-geneticallymodify-human-embryos-1.17378> (2015).

(85) Cyranoski,D . and Reardon, S, Chinese scientists genetically modify human em bryos, Nature News, <http://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically modify-human-embryos-1.17378> (2015).

(86) ample, I., cientists genetically modify human embryos in controversial

world first, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/apr/23/scientistsgenetically-modify-human-embryos-in-controversial-world-first> (2015).

(87) ample, I., cientists genetically modify human embryos in controversial world first, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/apr/23/scientists genetically-modify-human-embryos-in-controversial-world-first> (2015).

(88) Ishii, T, E-mail interview by Parrington, J., 24 March (2015).

(89) Ishii, T, E-mail interview by Parrington, J., 24 March (2015).

(90) Cyranoski, D. and Reardon, S, Chinese scientists genetically modify human em bryos, Nature News, <http://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically modify-human-embryos-1.17378> (2015).

(91) ample, I., cientists genetically modify human embryos in controversial world first, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/apr/23/scientists genetically-modify-human-embryos-in-controversial-world-first> (2015).

(92) Cyranoski, D. and Reardon, S, Chinese scientists genetically modify human em bryos, Nature News, <http://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically modify-human-embryos-1.17378> (2015).

(93) Cyranoski, D. and Reardon, S, Chinese scientists genetically modify human em bryos, Nature News, <http://www.nature.com/news/chinese-scientists-genetically modify-human-embryos-1.17378> (2015).

(94) Ishii, T, E-mail interview by Parrington, J., 24 March (2015).

(95) Harris, J., Phone interview by Parrington, J., 28 March (2015)

الفصل الخامس

(1) Cookson, C., dr Harvey's extraordinary discovery, Financial Times, <http://www.ft.com/cms/s/2/3498ea54-2874-11e2-afd2-00144feabdc0.html> (2012).

(2) UK Home office, Research and testing using animals, <https://www.gov.uk/ research-and-testing-using-animals> (2015).

(3) Latham, s. R., U.S. Law and Animal Experimentation: A Critical Primer (Hastings Center Report, 2012).

(4) Forty reasons why we need animals in research, European Animal Research Association, http://eara.eu/campaign/forty-reasons-why-we-need-animals-in-research/ (2015).

(5) Zhu, M. X., Evans, A. M., Ma, J., Parrington, J. and Galione, A. two-pore channels for integrative Ca signaling. Communicative and Integrative Biology 3: 12–17 (2010).

(6) Forty reasons why we need animals in research, European Animal Research Association, http://eara.eu/campaign/forty-reasons-why-we-need-animals-in-research/ (2015).

(7) Ralston, A., operons and prokaryotic gene regulation. Nature Education 1: 216 (2008).

(8) nurse, P., the cell cycle and beyond: an interview with Paul nurse. Interview by Jim smith. Disease Models and Mechanisms 2: 113–5 (2009).

(9) Editorial, nematodes net nobel. Nature Cell Biology 4: E244 (2002).

(10) Vacaru, A. M., Unlu, G., spitzner, M., Mione, M., Knapik, E. W. and sadler, K. C., In vivo cell biology in zebrafish: providing insights into vertebrate development and disease. Journal of Cell Science 127: 485–95 (2014).

(11) Parrington, J., The Deeper Genome (oxford University Press, 2015), pp. 166–7.

(12) select Committee on Animals in scientific Procedures Report, House of Lords—UK Parliament, <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld200102/ldselect/ldanimal/ 150/15001.htm> (2002).

(13) Ma, C., Animal models of disease, Modern Drug Discovery, <http://pubs.acs.org/ subscribe/journals/mdd/v07/i06/pdf/604feature_ma.pdf> (2004).

(14) Algar, J., What do we have in common with worms and flies? our genomes, Tech Times, <http://www.techtimes.com/articles/14346/20140828/what-do-we-havein-commong-with-worms-and-flies-our-genomes.htm> (2015)

(15) Hove, J. R., In vivo biofluid dynamic imaging in the developing zebrafish. Birth Defects Research C Embryo Today 72: 277–89 (2004).

(16) Kaustinen, K., A CRIsPR approach, DD News, <http://www.ddnnews.com/news?newsarticle=9696> (2015).

(17) Benowitz, s., A new role for zebrafish: larger scale gene function studies, National Institutes of Health, <http://www.nih.gov/news-events/news-releases/new-role- zebrafish-larger-scale-gene-function-studies> (2015).

(18) dunbar, R. I. and shultz, s., Understanding primate brain evolution. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B Biological Sciences 362: 649–58 (2007).

(19) Herzberg, n., Mice losing their allure as experimental subjects to study human disease, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/mar/20/miceclinical-trials-human-disease> (2015).

(20) Knapton, s., Unhealthy lifestyle can knock 23 years off lifespan, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/11723443/

Unhealthy-lifestylecan-knock-23-years-off-lifespan.html> (2015).

(21) Knapton, s., Unhealthy lifestyle can knock 23 years off lifespan, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/11723443/Unhealthy-lifestylecan-knock-23-years-off-lifespan.html> (2015).

(22) Britain's obesity epidemic worse than feared, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/10566705/Britains-obesity-epidemic-worse-than-feared.html> (2014).

(23) Boseley, s., third of overweight teenagers think they are right size, study shows, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2015/jul/09/overweight-teen agers-think-they-are-right-size-study> (2015).

(24) Cooper, C., obese men have just a '1 in 210' chance of attaining a healthy body weight, The Independent, <http://www.independent.co.uk/lifestyle/health-andfamilies/health-news/obese-men-have-just-a-1-in-210-chance-of-attaining-ahealthy-body-weight-10394887.html> (2015).

(25) tozzi, J., How Americans got so fat, in charts, Bloomberg Business, <http://www. bloomberg.com/news/articles/2016-01-07/how-americans-got-so-fat-in-charts> (2016).

(26) Ashley E. A., Hershberger, R. E., Caleshu, C., Ellinor, P. t., Garcia, J. G., Herrington, d. M., Ho, C. Y., Johnson, J. A., Kittner, s. J., Macrae, C. A., Mudd-Martin, G., Rader,
d. J., Roden, d. M., scholes, d., sellke, F. W., towbin, J. A., Van Eyk, J., Worrall, B. B.; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee, Genetics and cardiovascular disease: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 126: 142–57 (2012).

(27) Wessels, A. and sedmera, d., developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. Physiological Genomics 15: 165–76 (2003).

(28) Experimenting on animals, BBC Ethics, <http://www.bbc.co.uk/ethics/animals/using/experiments_1.shtml> (2014).

(29) Melina, R., Why do medical researchers use mice? Live Science, <http://www.livescience.com/32860-why-do-medical-researchers-use-mice.html> (2010).

(30) Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin, B., Mallavia, B., tarin, C., Mas, s., ortiz, A. and Egido, J., Animal models of cardiovascular diseases. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011: 497841 (2011).

(31) Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin, B., Mallavia, B., tarin, C., Mas, s., ortiz, A. and Egido, J., Animal models of cardiovascular diseases. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011: 497841 (2011).

(32) Eissen, P., George orwell and the politics of Animal Farm, Paul Eissen,

<http://www.his.com/~phe/farm.html> (1997).

(33) Genome-edited pigs created using innovative tech, Feedstuffs Foodlink, <http://feedstuffsfoodlink.com/story-genomeedited-pigs-created-using-innovativetech-0-125733> (2015).

(33) swindle, M. M., Makin, A., Herron, A. J., Clubb, F. J., Jr and Frazier, K. s., swine as models in biomedical research and toxicology testing. Veterinary Pathology 49: 344–56 (2012).

(34) Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin, B., Mallavia, B., tarin, C., Mas, s., ortiz, A. and Egido, J., Animal models of cardiovascular diseases. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011: 497841 (2011).

(35) no pig in a poke, The Economist, <http://www.economist.com/news/science-andtechnology/21674493-genome-engineering-may-help-make-porcine-organssuitable-use-people-no-pig> (2015).

(36) no pig in a poke, The Economist, <http://www.economist.com/news/science-andtechnology/21674493-genome-engineering-may-help-make-porcine-organssuitable-use-people-no-pig> (2015).

(37) Zaragoza, C., Gomez-Guerrero, C., Martin-Ventura, J. L., Blanco-Colio, L., Lavin, B., Mallavia, B., tarin, C., Mas, s., ortiz, A. and Egido, J., Animal models of cardiovascular diseases. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011: 497841 (2011).

(38) no pig in a poke, The Economist, <http://www.economist.com/news/scienceandtechnology/21674493-genome-engineering-may-help-make-porcine-organssuitable-use-people-no-pig> (2015).

(39) Zimmer, C., Editing of pig dnA may lead to more organs for people, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/10/20/science/editing-of-pig-dna-may-lead- to-more-organs-for-people.html?_r=0> (2015).

(40) Limas, M., Can engineering the pig genome provide a safe new source of transplant organs? Synbiobeta, <http://synbiobeta.com/engineering-pig-genometransplant-organs/> (2015).

(41) Collins, n., Pig born using new GM approach, The Telegraph, <http://www.telegraph.
co.uk/news/science/science-news/9995807/Pig-born-using-new-GM-approach. html> (2013).

(42) Collins, n., Pig born using new GM approach, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/9995807/Pig-born-

using-new-GM-approach. html> (2013).

(43) Collins, n., Pig born using new GM approach, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/9995807/Pig-born-using-new-GM-approach. html> (2013).

(44) Wang, Y., du, Y., shen, B., Zhou, X., Li, J., Liu, Y., Wang, J., Zhou, J., Hu, B., Kang, n., Gao, J., Yu, L., Huang, X. and Wei, H., Efficient generation of gene-modified pigs via injection of zygote with Cas9/sgRnA. Scientific Reports 5: 8256 (2015).

(45) Betters, J. L. and Yu, L., nPC1L1 and cholesterol transport. FEBS Letters 584: 2740–7 (2010).

(46) steenhuysen, J., Genome scientist Craig Venter in deal to make humanized pig organs, Reuters, http://www.reuters.com/article/2014/05/06/health-transplantspigs-idUsL2n0nR26320140506 (2014).

(47) Reardon, s., Gene-editing record smashed in pigs, Nature News, <http://www.nature.com/news/gene-editing-record-smashed-in-pigs-1.18525> (2015).

(48) Reardon, s., Gene-editing record smashed in pigs, Nature News, <http://www.nature.com/news/gene-editing-record-smashed-in-pigs-1.18525> (2015).

(49) ogawa, t. and Bold, A. J., the heart as an endocrine organ. Endocrine Connections 3: R31–44 (2014).

(50) denner, J. and tonjes, R. R., Infection barriers to successful xenotransplantation focusing on porcine endogenous retroviruses. Clinical Microbiology Review 25: 318–43 (2012).

(51) Lovgren, s., HIV originated with monkeys, not chimps, study finds, National Geographic, <http://news.nationalgeographic.com/news/2003/06/0612_030612_ hivvirusjump.html> (2003).

(53) Kolata, G., When H.I.V. made its jump to people, New York Times, <http://www.nytimes.com/2002/01/29/science/when-hiv-made-its-jump-to-people.html? pagewanted=all> (2002).

(54) no pig in a poke, The Economist, <http://www.economist.com/news/science-andtechnology/21674493-genome-engineering-may-help-make-porcine-organssuitable-use-people-no-pig> (2015).

(55) Coghlan, A., Baboons with pig hearts pave way for human transplants, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/dn25508-baboons-with-pig-hearts- pave-way-for-human-transplants/> (2014).

(56) Lewis, t., ‘We all kind of marvel at how fast this took off’, Business Insider, <http://www.businessinsider.com/how-crispr-is-revolutionizing-biology-2015-10?IR=t> (2015).

(57) servick, K., Gene-editing method revives hopes for transplanting pig organs into people, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-revives-hopes-transplanting-pig-organs-people> (2015).

(58) Lewis, t., 'We all kind of marvel at how fast this took off', Business Insider, <http://www.businessinsider.com/how-crispr-is-revolutionizing-biology-2015-10?IR=t> (2015).

(59) servick, K., Gene-editing method revives hopes for transplanting pig organs into people, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-revives-hopes-transplanting-pig-organs-people> (2015).

(60) servick, K., Gene-editing method revives hopes for transplanting pig organs into people, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-revives-hopes-transplanting-pig-organs-people> (2015).

(61) Limas, M., Can engineering the pig genome provide a safe new source of transplant organs? Synbiobeta, <http://synbiobeta.com/engineering-pig-genometransplant-organs/> (2015).

(62) Parrington, J., the genetics of consciousness, OUP Blog, <http://blog.oup.com/ 2015/05/the-genetics-of-consciousness/> (2015).

(63) Parrington, J., The Deeper Genome (oxford University Press, 2015), pp. 181–94.

(64) duckworth, K., Mental illness facts and numbers, National Alliance on Mental Illness, <http://www2.nami.org/factsheets/mentalillness_factsheet.pdf> (2013).

(65) Mental health facts and statistics, Mind, <http://www.mind.org.uk/informationsupport/types-of-mental-health-problems/statistics-and-facts-about-mentalhealth/how-common-are-mental-health-problems/> (2016).

(66) Lobl, t., Is it time for the over-medicalisation of mental health to recede? Recovery Wirral, <http://www.recoverywirral.com/2013/03/is-it-time-for-the-over-medicalisation- of-mental-health-to-recede-report-in-the-independant-stop-medicalising- distress/> (2012).

(67) Hicks, C., 'dozens of mental disorders don't exist', The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/health/10359105/dozens-of-mental-disorders-dont-exist.html> (2013).

(68) duckworth, K., Mental illness facts and numbers, National Alliance on Mental Illness, <http://www2.nami.org/factsheets/mentalillness_factsheet.pdf> (2013).

(69) Mental health statistics, Mental Health Foundation <http://www.men-

talhealth.org. uk/help-information/mental-health-statistics/> (2015).

(70) trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

(71) trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

(72) trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

(73) trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

(74) trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

(75) Koshland, d. E. sequences and consequences of the human genome. Science 246: 189 (1989).

(76) Genome-wide association studies, National Institutes of Health, <https://www.genome.gov/20019523> (2015).

(77) neale, B. M. and sklar, P., Genetic analysis of schizophrenia and bipolar disorder reveals polygenicity but also suggests new directions for molecular interrogation. Current Opinion in Neurobiology 30: 131–8 (2015).

(78) Kavanagh, d. H., tansey, K. E., o'donovan, M. C. and owen, M. J., schizophrenia genetics: emerging themes for a complex disorder. Molecular Psychiatry 20: 72–6 (2015).

(79) Psychiatric GWAs Consortium Coordinating Committee: Cichon, s., Craddock, n., daly, M., Faraone, s. V., Gejman, P. V., Kelsoe, J., Lehner, t., Levinson, d. F., Moran, A., sklar, P. and sullivan, P. F., Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. American Journal of Psychiatry 166: 540–56 (2009).

(80) dougherty, E., From genes to brains: how advances in genomics are changing the study of neuroscience, Brain Scan, <http://mcgovern.mit.edu/news/newsletter/fromgenes-to-brains-how-advances-in-genomics-are-changing-the-study-of- neuroscience/> (2014).

(81) dougherty, E., From genes to brains: how advances in genomics are changing the study of neuroscience, Brain Scan, <http://mcgovern.mit.edu/news/newsletter/fromgenes-to-brains-how-advances-in-genomics-are-changing-the-study-of- neuroscience/> (2014).

(82) trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

(83) teffer, K. and semendeferi, K., Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. Progress in Brain Research 195: 191–218 (2012).

(84) teffer, K. and semendeferi, K., Human prefrontal cortex: evolution, development, and pathology. Progress in Brain Research 195: 191–218 (2012).

(85) Mitchell, J. F. and Leopold, d. A., the marmoset monkey as a model for visual neuroscience. Neuroscience Research 93: 20–46 (2015).

(86) Manger, P. R., Cort, J., Ebrahim, n., Goodman, A., Henning, J., Karolia, M., Rodrigues, s. L. and strkalj, G., Is 21st century neuroscience too focussed on the rat/mouse model of brain function and dysfunction? Frontiers in Neuroanatomy 2: 5 (2008).

(87) niu, Y., shen, B., Cui, Y., Chen, Y., Wang, J., Wang, L., Kang, Y., Zhao, X., si, W., Li, W., Xiang, A. P., Zhou, J., Guo, X., Bi, Y., si, C., Hu, B., dong, G., Wang, H., Zhou, Z., Li, t., tan, t., Pu, X., Wang, F., Ji, s., Zhou, Q., Huang, X., Ji, W. and sha, J., Generation of gene-modified cynomolgus monkey via Cas9/RnA-mediated gene targeting in one-cell embryos. Cell 156: 836–43 (2014).

(88) Chen, Y., Zheng, Y., Kang, Y., Yang, W., niu, Y., Guo, X., tu, Z., si, C., Wang, H., Xing, R., Pu, X., Yang, s. H., Li, s., Ji, W. and Li, X. J., Functional disruption of the dystrophin gene in rhesus monkey using CRIsPR/Cas9. Human Molecular Genetics 24: 3764–74 (2015).

(89) dougherty, E., From genes to brains: how advances in genomics are changing the study of neuroscience, Brain Scan, <http://mcgovern.mit.edu/news/newsletter/fromgenes-to-brains-how-advances-in-genomics-are-changing-the-study-of- neuroscience/> (2014).

(90) trafton, A. A., turning point, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview. com/article/533056/a-turning-point/> (2014).

(91) sample, I., Genetically modified monkeys created with cut-and-paste dnA, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/30/genetically-modified- monkeys-cut-and-paste-dna-alzheimers-parkinsons> (2014).

(92) Abbott, A., Biomedicine: the changing face of primate research, Nature News, <http://www.nature.com/news/biomedicine-the-changing-face-of-primate- research-1.14645> (2014).

(93) Abbott, A., Biomedicine: the changing face of primate research, Nature News, <http://www.nature.com/news/biomedicine-the-changing-face-of-primate- research-1.14645> (2014).

(94) Larson, C., Genome editing, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/526511/genome-editing/> (2014).

(95) Larson, C., Genome editing, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/526511/genome-editing/> (2014).

(96) Pennisi, E., 'Language gene' has a partner, Science News, <http://news.

sciencemag.org/biology/2013/10/language-gene-has-partner> (2013).

(97) Yong, E., scientists 'humanise' Foxp2 gene in mice to probe origins of human language, Not Rocket Science, <http://scienceblogs.com/notrocketscience/2009/05/29/ scientists-humanise-foxp2-gene-in-mice-to-probe-origins-of-h/> (2009).

(98) Yong, E., scientists 'humanise' Foxp2 gene in mice to probe origins of human language, Not Rocket Science, <http://scienceblogs.com/notrocketscience/2009/05/29/ scientists-humanise-foxp2-gene-in-mice-to-probe-origins-of-h/> (2009).

(99) Pennisi, E., 'Language gene' has a partner, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2013/10/language-gene-has-partner> (2013).

(100) Pennisi, E., Human speech gene can speed learning in mice, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2014/09/human-speech-gene-can-speed- learning-mice> (2014).

(101) Pennisi, E., Human speech gene can speed learning in mice, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2014/09/human-speech-gene-can-speed- learning-mice> (2014).

(102) Pennisi, E., Human speech gene can speed learning in mice, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2014/09/human-speech-gene-can-speed- learning-mice> (2014).

الفصل السادس

(1) A green and pleasant land, Country Lovers, <http://www.countrylovers.co.uk/places/histland.htm> (2011).

(2) Slater, G., How the English people became landless, who Owns the World, <http://homepage.ntlworld.com/janusg/landls.htm> (1913).

(3) History of food, Johns Hopkins Center for a Liveable Future, <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/teaching-the-food-system/curriculum/_pdf/History_of_Food-Background.pdf> (2008).

(4) History of food, Johns Hopkins Center for a Liveable Future, <http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/teaching-the-food-system/curriculum/_pdf/History_of_Food-Background.pdf> (2008).

(5) Hickman, M., The end of battery farms in Britain: but not Europe, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/uk/home-news/the-end-of-batteryfarms-in-britain--but-not-europe-6281802.html> (2011).

(6) Levitt, T., US-style intensive farming isn't the solution to China's meat problem, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/blog/2014/mar/03/usintensive-farming-chinas-meat-problem> (2014).

(7) Levitt, T., US-style intensive farming isn't the solution to China's meat problem, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/blog/2014/mar/03/usintensive-farming-chinas-meat-problem> (2014).

(8) Williams, Z., Twenty-five years of the gastropub: the revolution that saved British boozers, The Guardian, <http://www.theguardian.com/lifeandstyle/2016/jan/27/25-years-gastropub-revolution-saved-british-boozers-eagle-10-best> (2016).

(9) Odland, S., Why are food prices so high? Forbes, <http://www.forbes.com/sites/steveodland/2012/03/15/why-are-food-prices-so-high/#2715e4857a0b6c0ef6634575> (2012).

(10) Butler, P., Britain in nutrition recession as food prices rise and incomes shrink,

(11) The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2012/nov/18/breadline-britainnutritional-recession-austerity> (2012).

(12) Levitt, T., US-style intensive farming isn't the solution to China's meat problem, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/blog/2014/mar/03/usintensive-farming-chinas-meat-problem> (2014).

(13) Briney, A., Green revolution, About Education, <http://geography.about.com/od/globalproblemsandissues/a/greenrevolution.htm> (2015).

(14) Could gene editing help eradicate world hunger? Futurism, <http://futurism.com/could-gene-editing-help-eradicate-world-hunger/> (2015).

(15) Rotman, D., why we will need genetically modified foods, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013).

(16) Garber, K., How global warming will hurt crops, U.S. News, <http://www.usnews.com/news/articles/2008/05/28/how-global-warming-will-hurt-crops> (2008).

(17) Rotman, D., why we will need genetically modified foods, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013).

(18) Garber, K., How global warming will hurt crops, U.S. News, <http://www.usnews.com/news/articles/2008/05/28/how-global-warming-will-hurt-crops> (2008).

(19) Rotman, D., why we will need genetically modified foods, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013).

(20) Rotman, D., why we will need genetically modified foods, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013).

(21) Rotman, D., why we will need genetically modified foods, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013).

(22) Bawden, T. and Wright, O., Exclusive: the agricultural revolution—UK pushes Europe to embrace GM crops, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/uk/politics/exclusive-the-agricultural-revolution--uk-pushes-europe-toembrace-gm-crops-8654595.html> (2013).

(23) Why antibiotic resistance genes? GMO Compass, <http://www.gmo-compass.org/eng/safety/human_health/45.antibiotic_resistance_genes_transgenic_plants.html> (2015).

(24) Bortesi, L. and Fischer, R., The CRISPR/Cas9 system for plant genome editing and beyond. Biotechnology Advances 33: 41–52 (2015).

(25) Regalado, A., DuPont predicts CRISPR plants on dinner plates in five years, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/542311/dupontpredicts-crispr-plants-on-dinner-plates-in-five-years/> (2015).

(26) Regalado, A., DuPont predicts CRISPR plants on dinner plates in five years, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/542311/dupontpredicts-crispr-plants-on-dinner-plates-in-five-years/> (2015).

(27) Cyranoski, D., CRISPR tweak may help gene-edited crops bypass biosafety regulation, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-tweak-may-help-geneedited-crops-bypass-biosafety-regulation-1.18590> (2015).

(28) Cyranoski, D., CRISPR tweak may help gene-edited crops bypass biosafety regulation, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-tweak-may-help-geneedited-crops-bypass-biosafety-regulation-1.18590> (2015).

(29) Irish potato famine, The History Place, <http://www.historyplace.com/worldhistory/famine/begins.htm> (2000).

(30) Irish potato famine, The History Place, <http://www.historyplace.com/worldhistory/famine/begins.htm> (2000).

(31) Donnelly, J., the Irish famine, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/british/victorians/famine_01.shtml> (2011).

(32) GM potato ‘immune to blight’, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/10643226/GM-potato-immune-to-blight.html> (2014).

(33) GM potato ‘immune to blight’, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/10643226/GM-potato-immune-to-blight.html> (2014).

(34) Maralit, A., Banana extinction is in the horizon once more, Food World News, <http://www.foodworldnews.com/articles/44617/20151016/banana-cultivar-gros-michel-cavendish-panama-disease-tropical-race-4-tr4-banana-the-fate-ofthe-fruit-that-changed-the-world-dan-koeppel-international-institute-of-tropicalagriculture.htm> (2015).

(35) Cyranoski, D., CRISPR tweak may help gene-edited crops bypass biosafety regulation, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-tweak-may-help-geneedited-crops-bypass-biosafety-regulation-1.18590> (2015).

(36) Talbot, D., Chinese researchers stop wheat disease with gene editing, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/529181/chinese-researchersstop-wheat-disease-with-gene-editing/> (2015).

(37) Talbot, D., Chinese researchers stop wheat disease with gene editing, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/529181/chinese-researchersstop-wheat-disease-with-gene-editing/> (2015).

(38) CRISPR cripples plant viruses. Nature 526: 8–9 (2015).

(39) Zhang, D., Li, Z. and Li, J.-F., Genome editing: new antiviral weapon for plants. Nature Plants 1, 15146 (2015).

(40) Baggaley, K., Restoring crop genes to wild form may make plants more resilient, Science News, <https://www.sciencenews.org/article/restoring-crop-genes-wildform-may-make-plants-more-resilient> (2014).

(41) Baggaley, K., Restoring crop genes to wild form may make plants more resilient, Science News, <https://www.sciencenews.org/article/restoring-crop-genes-wildform-may-make-plants-more-resilient> (2014).

(42) Baggaley, K., Restoring crop genes to wild form may make plants more resilient, Science News, <https://www.sciencenews.org/article/restoring-crop-genes-wildform-may-make-plants-more-resilient> (2014).

(43) Baggaley, K., Restoring crop genes to wild form may make plants more resilient, Science News, <https://www.sciencenews.org/article/restoring-crop-genes-wildform-may-make-plants-more-resilient> (2014).

(44) Regalado, A., A potato made with gene editing, MIT Technology Review, <http:// www.technologyreview.com/news/536756/a-potato-made-with-gene-editing/> (2015).

(45) Regalado, A., A potato made with gene editing, MIT Technology Review, <http:// www.technologyreview.com/news/536756/a-potato-made-with-gene-editing/> (2015).

(46) Ward, A., Progress in peanut allergy trials raises hopes, Financial Times, <http://www.f t.com/cms/s/0/4c4bedaa-18da-11e5-a130-2e7db721f996.

html#axzz3pCw2Kd3G> (2015).

(47) Novella, S., CRISPR and a hypoallergenic peanut, Neurologica, <http://theness.com/neurologicablog/index.php/crispr-and-a-hypoallergenic-peanut/> (2015).

(48) Novella, S., CRISPR and a hypoallergenic peanut, Neurologica, <http://theness.com/neurologicablog/index.php/crispr-and-a-hypoallergenic-peanut/> (2015).

(49) Pollack, A., That fresh look, genetically buffed, New York Times, <http://www.nytimes.com/2012/07/13/business/growers-fret-over-a-new-apple-that-wontturn-brown.html?pagewanted=1&_r=2&adxnnl=1&adxnnlx=1389618142-STd7jyKAZK9XNVtqjTIrSA> (2012).

(50) Pollack, A., That fresh look, genetically buffed, New York Times, <http://www.nytimes.com/2012/07/13/business/growers-fret-over-a-new-apple-that-wontturn-brown.html?pagewanted=1&_r=2&adxnnl=1&adxnnlx=1389618142-STd7jyKAZK9XNVtqjTIrSA> (2012).

(51) Pollack, A., That fresh look, genetically buffed, New York Times, <http://www.nytimes.com/2012/07/13/business/growers-fret-over-a-new-apple-that-wontturn-brown.html?pagewanted=1&_r=2&adxnnl=1&adxnnlx=1389618142-STd7jyKAZK9XNVtqjTIrSA> (2012).

(52) Nagamangala Kanchiswamy, C., Sargent, D. J., Velasco, R., Maffei, M. E. and Malnoy, M., Looking forward to genetically edited fruit crops. Trends in Biotechnology 33: 62–4 (2015).

(53) Pollack, A., By 'editing' plant genes, companies avoid regulation, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/01/02/business/energy-environment/a-gray-area-in-regulation-of-genetically-modified-crops.html> (2015).

(54) Araki, M., Bioethicist calls for tighter regulation of non transgenic gene edited crops, Genetic Literacy Project, <http://www.geneticliteracyproject.org/2015/03/02/bioethicistcalls-for-tighter-regulation-of-non-transgenic-gene-edited-crops/> (2015).

(55) Nuccitelli, D., Global warming deniers are an endangered species, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/climate-consensus-97-percent/2015/jul/22/global-warming-deniers-are-an-endangered-species> (2015).

(56) Nuccitelli, D., Global warming deniers are an endangered species, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/climate-consensus-97-percent/2015/jul/22/global-warming-deniers-are-an-endangered-species> (2015).

(57) Milman, O., James Hansen, father of climate change awareness, calls Paris talks 'a fraud', The Guardian, <http://www.theguardian.com/envi-

ronment/2015/dec/12/james-hansen-climate-change-paris-talks-fraud> (2015).

(58) Abraham, J., More evidence that global warming is intensifying extreme weather, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/climate-consensus-97-per-cent/2015/jul/01/more-evidence-that-global-warming-is-intensifyingextreme-weather> (2015).

(59) Rotman, D., why we will need genetically modified foods, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013).

(60) Lopez-Arredondo, D., Gonzalez-Morales, S. I., Bello-Bello, E., Alejo-Jacuinde, G. and Herrera, L., Engineering food crops to grow in harsh environments. F1000Res4: 651 (2015).

(61) Rotman, D., why we will need genetically modified foods, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013).

(62) Gowik, U. and Westhoff, P., The path from C3 to C4 photosynthesis. Plant Physiologist 155: 56–63 (2011).

(63) Pollack, A., By 'editing' plant genes, companies avoid regulation, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/01/02/business/energy-environment/a-gray-area-in-regulation-of-genetically-modified-crops.html> (2015).

(64) Rotman, D., why we will need genetically modified foods, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/522596/why-we-will-needgenetically-modified-foods/> (2013).

(65) Akst, J., Designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/40081/title/Designer-Livestock/> (2014).

(66) Akst, J., Designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/40081/title/Designer-Livestock/> (2014).

(67) Akst, J., Designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/40081/title/Designer-Livestock/> (2014).

(68) Akst, J., Designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/40081/title/Designer-Livestock/> (2014).

(69) Akst, J., Designer livestock, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/40081/title/Designer-Livestock/> (2014).

(70) Ledford, H., Salmon approval heralds rethink of transgenic animals, Nature News, 527: 417–18 (2015).

(71) Borrell, B., Why won't the government let you eat superfish? Bloomberg Business, <http://www.bloomberg.com/bw/articles/2014-05-22/aquadvantage-gmsalmon-are-slow-to-win-fda-approval> (2014).

(72) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology

Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(73) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(74) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(75) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(76) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(77) Regalado, A., On the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(78) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(79) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(80) Sanchez-Vizcaino, J. M., Mur, L., Gomez-Villamandos, J. C. and Carrasco, L., An update on the epidemiology and pathology of African swine fever. Journal of Comparative Pathology 152: 9–21 (2015).

(81) Sanchez-Vizcaino, J. M., Mur, L., Gomez-Villamandos, J. C. and Carrasco, L., An update on the epidemiology and pathology of African swine fever. Journal of Comparative Pathology 152: 9–21 (2015).

(82) Devlin, H., Could these piglets become Britain's first commercially viable GM animals? The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/23/couldthese-piglets-become-britains-first-commercially-viable-gm-animals> (2015).

(83) Devlin, H., Could these piglets become Britain's first commercially viable GM animals? The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/23/couldthese-piglets-become-britains-first-commercially-viable-gm-animals> (2015).

(84) Devlin, H., Could these piglets become Britain's first commercially viable GM animals? The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/23/couldthese-piglets-become-britains-first-commer-

cially-viable-gm-animals> (2015).

(85) Zonca, C., New gene editing technology helps to beef up livestock nutrition, ABC Rural, <http://www.abc.net.au/news/2015-08-17/new-gene-editing-technology-helpsto-beef-up-livestock-nutrition/6703166> (2015).

(86) Zonca, C., New gene editing technology helps to beef up livestock nutrition, ABC Rural, <http://www.abc.net.au/news/2015-08-17/new-gene-editing-technology-helpsto-beef-up-livestock-nutrition/6703166> (2015).

(87) Rogers, E., Drought-affected north Queensland farmers receive thousands of dollars through crowdfunding, ABC Rural, <http://www.abc.net.au/news/2015-12-03/drought-stricken-north-queensland-farmers-turn-to-crowdfunding/6998544> (2015).

(88) Ortiz, E., First genetically edited cows arrive at UC Davis, Center for Genetics and Society, <http://www.geneticsandsociety.org/article.php?id=9062> (2015).

(89) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(90) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(91) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(92) Regalado, A., on the horns of the GMO dilemma, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/530416/on-the-horns-of-the-gmodilemma/> (2014).

(93) Cyranoski, D., Super-muscly pigs created by small genetic tweak, Nature News, <http://www.nature.com/news/super-muscly-pigs-created-by-small-genetictweak-1.17874> (2015).

(94) Cyranoski, D., Super-muscly pigs created by small genetic tweak, Nature News, <http://www.nature.com/news/super-muscly-pigs-created-by-small-genetictweak-1.17874> (2015).

الفصل السابع

(1) Hogerzeil, H. V. and Mirza, Z., The world medicines situation, World Health Organization, <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18772en/s18772en.pdf> (2011).

(2) Burggren, W. W., Christoffels, V. M., Crossley, D. A., Enok, S., Farrell, A. P., Hedrick, M. S., Hicks, J. W., Jensen, B., Moorman, A. F., Mueller, C. A., Skovgaard, N., Taylor, E. W. and Wang, T., Comparative cardiovascular physiology: future trends, opportunities and challenges. Acta Physiologica (Oxford) 210: 257–76 (2014).

(3) Sastry, A., Biggest obstacles to decent health care in the developing world are managerial, Huffington Post, <http://www.huffingtonpost.com/anjali-sastry/biggestobstacles-to-dece_b_3659050.html> (2013).

(4) Moore, A., Tracking down Martin Luther King, Jr's words on health care, Huffington Post, <http://www.huffingtonpost.com/amanda-moore/martin-luther-king-healthcare_b_2506393.html> (2013).

(5) Fact file on health inequities, World Health Organization, <http://www.who.int/sdhconference/background/news/facts/en/> (2015).

(6) Bingham, J., Middle classes being robbed of eight years of active life, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/health/news/11854793/Middle-classes-beingrobbed-of-eight-years-of-active-life.html> (2015).

(7) Physical side effects, American Cancer Society, <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/physical-side-effects-landing> (2015).

(8) Devlin, H., Scientists find first drug that appears to slow Alzheimer's disease, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jul/22/scientists-find-firstdrug-slow-alzheimers-disease> (2015).

(9) McCarthy, M., Resistance to antibiotics is 'ticking time bomb': stark warning from Chief Medical Officer Dame Sally Davies, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/resistance-to-antibiotics-is-ticking-time-bomb--stark-warning-from-chief-medical-officer-dame-sally-davies-8528469.html> (2013).

(10) Doudna, J. A. and Charpentier, E., Genome editing: the new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science 346: 1258096 (2014).

(11) Williams, S. C. and Deisseroth, K. Optogenetics. Proceedings National Academy Sciences USA 110: 16287 (2013).

(12) Chial, H., Rare genetic disorders: learning about genetic disease through gene mapping, SNPs, and microarray data. Nature Education 1: 192 (2008).

(13) Zhang, X., Exome sequencing greatly expedites the progressive research of Mendelian diseases. Frontiers in Medicine 8: 42–57 (2014).

(14) Chong, J. X., Buckingham, K. J., Jhangiani, S. N., Boehm, C., Sobreira, N., Smith, J. D., Harrell, T. M., McMillin, M. J., Wiszniewski, W., Gambin, T., Coban Akdemir, Z. H., Doheny, K., Scott, A. F., Avramopoulos, D., Chakravarti, A., Hoover-Fong, J., Mathews, D., Witmer, P. D., Ling,

H., Hetrick, K., Watkins, L., Patterson, K. E., Reinier, F., Blue, E., Muzny, D., Kircher, M., Bilguvar, K., López-Giráldez, F., Sutton, V. R., Tabor, H. K., Leal, S. M., Gunel, M., Mane, S., Gibbs, R. A., Boerwinkle, E., Hamosh, A., Shendure, J., Lupski, J. R., Lifton, R. P., Valle, D., Nickerson, D. A., Centers for Mendelian Genomics and Bamshad, M. J., The genetic basis of mendelian phenotypes: discoveries, challenges, and opportunities. American Journal of Human Genetics 97: 199–215 (2015).

(15) Chong, J. X., Buckingham, K. J., Jhangiani, S. N., Boehm, C., Sobreira, N., Smith, J. D., Harrell, T. M., McMillin, M. J., Wiszniewski, W., Gambin, T., Coban Akdemir, Z. H., Doheny, K., Scott, A. F., Avramopoulos, D., Chakravarti, A., Hoover-Fong, J., Mathews, D., Witmer, P. D., Ling, H., Hetrick, K., Watkins, L., Patterson, K. E., Reinier, F., Blue, E., Muzny, D., Kircher, M., Bilguvar, K., López-Giráldez, F., Sutton, V. R., Tabor, H. K., Leal, S. M., Gunel, M., Mane, S., Gibbs, R. A., Boerwinkle, E., Hamosh, A., Shendure, J., Lupski, J. R., Lifton, R. P., Valle, D., Nickerson, D. A., Centers for Mendelian Genomics and Bamshad, M. J., The genetic basis of mendelian phenotypes: discoveries, challenges, and opportunities. American Journal of Human Genetics 97: 199–215 (2015).

(16) Weatherall, D. J., Scope and limitations of gene therapy. British Medical Bulletin 51: 1–11 (1995).

(17) Grens, K., CRISPR for cures? The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/38561/title/CRISPR-for-Cures-/> (2013).

(18) Grens, K., CRISPR for cures? The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/38561/title/CRISPR-for-Cures-/> (2013).

(19) Trafton, A., Erasing a genetic mutation, MIT News Office, <http://newsoffice.mit.edu/2014/erasing-genetic-mutation> (2014).

(20) Connor, S., Scientists 'edit' DN A to correct adult genes and cure diseases: new technique alters life-threatening mutations with pinpoint accuracy, Belfast Telegraph, <http://www.belfasttelegraph.co.uk/news/health/scientists-edit-dna-to-correctadult-genes-and-cure-diseases-new-technique-alters-lifethreatening-mutationswith-pinpoint-accuracy-30205746.html> (2014).

(21) Huntington's disease, NHS Choices, <http://www.nhs.uk/conditions/huntingtonsdisease/pages/introduction.aspx> (2015).

(22) Thomson, E. A., Huntington's disease gene is found, MIT News, <http://news.mit.edu/1993/huntington-0331> (1993).

(23) Raven, C., Charlotte Raven: should I take my own life? The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2010/jan/16/charlotte-raven-should-i-take-my-ownlife> (2010).

(24) Armitage, H., Gene-editing method halts production of brain-de-

stroying proteins, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-halts-production-brain-destroying-proteins> (2015).

(25) Armitage, H., Gene-editing method halts production of brain-destroying proteins, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-halts-production-brain-destroying-proteins> (2015).

(26) Armitage, H., Gene-editing method halts production of brain-destroying proteins, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-halts-production-brain-destroying-proteins> (2015).

(27) Armitage, H., Gene-editing method halts production of brain-destroying proteins, Science News, <http://news.sciencemag.org/biology/2015/10/gene-editingmethod-halts-production-brain-destroying-proteins> (2015).

(28) Taussig, N., Our beautiful sons could die before us, The Guardian, <http://www.theguardian.com/lifeandstyle/2014/aug/16/our-beautiful-sons-could-die-before-us> (2014).

(29) Walsh, F., Gene editing treats disease in mice, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-35205954> (2016).

(30) Walsh, F., Gene editing treats disease in mice, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-35205954> (2016).

(31) Genes and cancer, American Cancer Society, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002550-pdf.pdf> (2014).

(32) Washington University School of Medicine, DN A of 50 breast cancer patients decoded, Science Newsline,<http://www.sciencenewsline.com/articles/2011040313000012.html> (2011).

(33) Washington University School of Medicine, DN A of 50 breast cancer patients decoded, Science Newsline,<http://www.sciencenewsline.com/articles/2011040313000012.html> (2011).

(34) Jamieson, N. B., Chang, D. K. and Biankin, A. V., Cancer genetics and implications for clinical management. Surgical Clinics of North America 95: 919–34 (2015).

(35) Walter and Eliza Hall Institute, New genome-editing technology to help treat blood cancers, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150312202211.htm> (2015).

(36) Walter and Eliza Hall Institute, New genome-editing technology to help treat blood cancers, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150312202211.htm> (2015).

(37) Walter and Eliza Hall Institute, New genome-editing technology to

help treat blood cancers, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150312202211.htm> (2015).

(38) Fox, M., New gene-editing technique treats baby's leukemia, NBC News, <http://www.nbcnews.com/health/cancer/it-gone-gene-editing-technique-may-havecured-babys-leukemia-n458786> (2015).

(39) Sample, I., Baby girl is first in the world to be treated with 'designer immune cells', The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/05/baby-girl-is-firstin-the-world-to-be-treated-with-designer-immune-cells> (2015).

(40) Sample, I., Baby girl is first in the world to be treated with 'designer immune cells', The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/05/baby-girl-is-firstin-the-world-to-be-treated-with-designer-immune-cells> (2015).

(41) Sample, I., Baby girl is first in the world to be treated with 'designer immune cells', The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/05/baby-girl-is-firstin-the-world-to-be-treated-with-designer-immune-cells> (2015).

(42) Fox, M., New gene-editing technique treats baby's leukemia, NBC News, <http://www.nbcnews.com/health/cancer/it-gone-gene-editing-technique-may-havecured-babys-leukemia-n458786> (2015).

(43) Sample, I., Baby girl is first in the world to be treated with 'designer immune cells', The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/05/baby-girl-is-firstin-the-world-to-be-treated-with-designer-immune-cells> (2015).

(44) Fox, M., New gene-editing technique treats baby's leukemia, NBC News, <http://www.nbcnews.com/health/cancer/it-gone-gene-editing-technique-may-havecured-babys-leukemia-n458786> (2015).

(45) Gelernter, J., Genetics of complex traits in psychiatry. Biological Psychiatry 77: 36–42 (2015).

(46) Kerner, B., Toward a deeper understanding of the genetics of bipolar disorder. Frontiers in Psychiatry 6: 105 (2015).

(47) Harrison, P. J., Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. Journal of Psychopharmacology 29: 85–96 (2015).

(48) Harrison, P. J., Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. Journal of Psychopharmacology 29: 85–96 (2015).

(49) Di Forti, M., Iyegbe, C., Sallis, H., Kolliakou, A., Falcone, M. A., Paparelli, A., Sirianni, M., La Cascia, C., Stilo, S. A., Marques, T. R., Handley, R., Mondelli, V., Dazzan, P., Pariante, C., David, A. S., Morgan, C., Powell, J. and Murray, R. M., Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. Biological

Psychiatry 72: 811–16 (2012).

(50) Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M. and Lewis, G., Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. Lancet 370: 319–28 (2007).

(51) Vincent, J., Gene editing could make pig organs suitable for human transplant one day, The Verge, <http://www.theverge.com/2015/10/14/9529493/pig-transplantgene-editing> (2015).

(52) Cox, D. B., Platt, R. J. and Zhang, F., Therapeutic genome editing: prospects and challenges. Nature Medicine 21: 121–31 (2015).

(53) Cox, D. B., Platt, R. J. and Zhang, F., Therapeutic genome editing: prospects and challenges. Nature Medicine 21: 121–31 (2015).

(54) Cox, D. B., Platt, R. J. and Zhang, F., Therapeutic genome editing: prospects and challenges. Nature Medicine 21: 121–31 (2015).

(55) What is HIV/AIDS? US Government, <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hivaids-101/what-is-hiv-aids/> (2015).

(56) What is HIV/AIDS? US Government, <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hivaids-101/what-is-hiv-aids/> (2015).

(57) Cossins, D., How HIV destroys immune cells, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/38739/title/How-HIV-Destroys-Immune-Cells/> (2013).

(58) HIV treatment, Terrence Higgins Trust, <http://www.tht.org.uk/myhiv/HIV-andyou/Your-treatment/HIV-treatment> (2015).

(59) Roxby, P., 'Medical triumph' of prolonging HIV positive lives, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-13794889> (2011).

(60) What is HIV/AIDS? US Government, <https://www.aids.gov/hiv-aids-basics/hivaids-101/what-is-hiv-aids/> (2015).

(61) HIV treatment, Terrence Higgins Trust, <http://www.tht.org.uk/myhiv/HIV-andyou/Your-treatment/HIV-treatment> (2015).

(62) Looney, D., Ma, A. and Johns, S., HIV therapy—the state of art. Current Topics in Microbiology and Immunology 389: 1–29 (2015).

(63) Becker, Y., The molecular mechanism of human resistance to HIV-1 infection in persistently infected individuals: a review, hypothesis and implications. Virus Genes 31: 113–19 (2005).

(64) Colen, B. D., A promising strategy against HIV, Harvard Gazette, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2014/11/a-promising-strategy-against-hiv/> (2014).

(65) Colen, B. D., A promising strategy against HIV, Harvard Gazette, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2014/11/a-promising-strategy-against-hiv/> (2014).

(66) Colen, B. D., A promising strategy against HIV, Harvard Gazette, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2014/11/a-promising-strategy-against-hiv/> (2014).

(67) Colen, B. D., A promising strategy against HIV, Harvard Gazette, <http://news.harvard.edu/gazette/story/2014/11/a-promising-strategy-against-hiv/> (2014).

(68) Reardon, S., Leukaemia success heralds wave of gene-editing therapies, Nature News, <http://www.nature.com/news/leukaemia-success-heralds-wave-of-geneediting-therapies-1.18737#/b1> (2015).

(69) Reardon, S., Leukaemia success heralds wave of gene-editing therapies, Nature News, <http://www.nature.com/news/leukaemia-success-heralds-wave-of-geneediting-therapies-1.18737#/b1> (2015).

(70) Grens, K., Genome editing cuts out HIV, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/40531/title/Genome-Editing-Cuts-Out-HIV/> (2014).

(71) Cellular scissors chop up HIV virus, Salk Institute, <http://www.salk.edu/news/pressrelease_details.php?press_id=2072> (2015).

(72) Cellular scissors chop up HIV virus, Salk Institute, <http://www.salk.edu/news/pressrelease_details.php?press_id=2072> (2015).

(73) HIV/AIDS and hepatitis C (HCV), Positive Help, <http://www.positivehelpedinburgh.co.uk/hiv-hcv/> (2016).

(74) Appleby, T. C., Perry, J. K., Murakami, E., Barauskas, O., Feng, J., Cho, A., Fox, D., Wetmore, D. R., McGrath, M. E., Ray, A. S., Sofia, M. J., Swaminathan, S. and Edwards, T. E., Viral replication: structural basis for RNA replication by the hepatitis C virus polymerase. Science 347: 771–5 (2015).

(75) Keener, A. B., Combatting viruses with RNA-targeted CRISPR, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/42827/title/Combatting-Viruses-with-RNA-Targeted-CRISPR/> (2015).

(76) Carroll, J., Better than RNAi? Emory team modifies CRISPR-Cas9 tech for viral infections, Fierce Biotech Research, <http://www.fiercebiotechresearch.com/story/better-rnai-emory-team-modifies-crispr-cas9-tech-viral-infections/2015-04-29> (2015).

(77) Powers, J. H., Phoenix, J. A. and Zuckerman, D. M., Antibiotic uses and challenges: a comprehensive review from NRCWF, Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/723457> (2010).

(78) Powers, J. H., Phoenix, J. A. and Zuckerman, D. M., Antibiotic uses and challenges: a comprehensive review from NRCWF, Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/723457> (2010).

(79) Powers, J. H., Phoenix, J. A. and Zuckerman, D. M., Antibiotic uses and

challenges: a comprehensive review from NRCWF, Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/723457> (2010).

(80) Powers, J. H., Phoenix, J. A. and Zuckerman, D. M., Antibiotic uses and challenges: a comprehensive review from NRCWF, Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/723457> (2010).

(81) Asociación RUVID, Effects of antibiotics on gut flora analyzed, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/01/130109081145.htm> (2013).

(82) North Carolina State University, Antibiotic 'smart bomb' can target specific strains of bacteria, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140130110953.htm> (2014).

(83) North Carolina State University, Antibiotic 'smart bomb' can target specific strains of bacteria, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140130110953.htm> (2014).

(84) Rood, J., CRISPR chain reaction, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/42504/title/CRISPR-Chain-Reaction/> (2015).

(85) Boyle, A., Gene method makes mutants more easily, and sparks concerns, NBC News, <http://www.nbcnews.com/science/science-news/gene-method-makesmutants-more-easily-sparks-concerns-n326831> (2015).

(86) Sample, I., Anti-malarial mosquitoes created using controversial genetic technology, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/23/antimalarial-mosquitoes-created-using-controversial-genetic-technology> (2015).

(87) Sample, I., Anti-malarial mosquitoes created using controversial genetic technology, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/nov/23/antimalarial-mosquitoes-created-using-controversial-genetic-technology> (2015).

(88) Osborne, H., Mosquitoes genetically modified to be infertile in bid to reduce spread of malaria, International Business Times, <http://www.ibtimes.co.uk/mosquitoesgenetically-modified-be-infertile-bid-reduce-spread-malaria-1532178> (2015).

(89) Osborne, H., Mosquitoes genetically modified to be infertile in bid to reduce spread of malaria, International Business Times, <http://www.ibtimes.co.uk/mosquitoesgenetically-modified-be-infertile-bid-reduce-spread-malaria-1532178> (2015).

(90) Osborne, H., Mosquitoes genetically modified to be infertile in bid to reduce spread of malaria, International Business Times, <http://www.ibtimes.co.uk/mosquitoesgenetically-modified-be-infertile-bid-re-

duce-spread-malaria-1532178> (2015).

(91) Associated Press, Boom in gene-editing studies amid ethics debate over its use, KRQE News 13, <http://krqe.com/2015/10/18/boom-in-gene-editing-studies-amidethics-debate-over-its-use/> (2015).

(92) Kamimura, K., Suda, T., Zhang, G. and Liu, D., Advances in gene delivery systems. Pharmaceutical Medicine 25: 293–306 (2011).

(93) Fischer, A., Hacein-Bey-Abina, S. and Cavazzana-Calvo, M., Gene therapy of primary T cell immunodeficiencies. Gene 525: 170–3 (2013).

(94) Associated Press, Boom in gene-editing studies amid ethics debate over its use, KRQE News 13, <http://krqe.com/2015/10/18/boom-in-gene-editing-studies-amidethics-debate-over-its-use/> (2015).

(95) Begley, S., Advances in gene editing, and hype, underlie Editas move to go public, STAT, <http://www.statnews.com/2016/01/05/advances-gene-editing-editas/> (2016).

(96) Chen, X. and Goncalves, M. A., Engineered Viruses as Genome Editing Devices. Molecular Therapeutics (2015).

(97) LaFountaine, J. S., Fathe, K. and Smyth, H. D. Delivery and therapeutic applications of gene editing technologies ZFNs, TALENs, and CRISPR/Cas9. International Journal of Pharmaceutics 494: 180–94 (2015).

(98) Johnson, A. D., Richardson, E., Bachvarova, R. F. and Crother, B. I., Evolution of the germ line–soma relationship in vertebrate embryos. Reproduction 141: 291–300 (2011).

(99) Stanford, P. K., August Weismann's theory of the germ-plasm and the problem of unconceived alternatives. History and Philosophy of the Life Sciences 27: 163–99 (2005).

(100) Sabour, D. and Scholer, H. R., Reprogramming and the mammalian germline: the Weismann barrier revisited. Current Opinion in Cell Biology 24: 716–23 (2012).

(101) Chapman, K. M., Medrano, G. A., Jaichander, P., Chaudhary, J., Waits, A. E., Nobrega, M. A., Hotaling, J. M., Ober, C. and Hamra, F. K., Targeted germline modifications in rats using CRISPR/Cas9 and spermatogonial stem cells. Cell Reports 10: 1828–35 (2015).

(102) Stouffs, K., Seneca, S. and Lissens, W., Genetic causes of male infertility. Annales d'endocrinologie (Paris) 75: 109–11 (2014).

(103) Takehashi, M., Kanatsu-Shinohara, M. and Shinohara, T., Generation of genetically modified animals using spermatogonial stem cells. Development Growth and Differentiation 52: 303–10 (2010).

الفصل الثامن

(1) Taub, R., Liver regeneration: from myth to mechanism. Nature Reviews. Molecular Cell Biology 5: 836–47 (2004).

(2) About the liver, Liver Directory, <http://www.liverdirectory.com/the-liver/aboutthe-liver/> (2015).

(3) Saraf, S. and Parihar, R., Sushruta: The first plastic surgeon in 600 B.C. Internet Journal of Plastic Surgery 4.2: 1–7 (2006).

(4) Saraf, S. and Parihar, R., Sushruta: The first plastic surgeon in 600 B.C. Internet Journal of Plastic Surgery 4.2: 1–7 (2006).

(5) Appelbaum, F. R., Hematopoietic-cell transplantation at 50. New England Journal of Medicine 357: 1472–5 (2007).

(6) Office of the Director, 'Father of bone marrow transplantation', Dr E. Donnall Thomas, dies, National Institutes of Health<https://www.nhlbi.nih.gov/about/directorscorner/messages/father-bone-marrow-transplantation-dr-e-donnallthomas-dies> (2012).

(7) Moore, K. A. and Lemischka, I. R., Stem cells and their niches. Science 311: 1880–5 (2006).

(8) Wade, N., From one genome, many types of cells. But how? New York Times, <http://www.nytimes.com/2009/02/24/science/24chromatin.html?pagewanted=all&_r=>(2009).

(9) Davidson, K. C., Mason, E. A. and Pera, M. F., The pluripotent state in mouse and human. Development 142: 3090–9 (2015).

(10) Yu, J. and Thomson, J. A., Pluripotent stem cell lines. Genes and Development 22: 1987–97 (2008).

(11) Lanner, F., Lineage specification in the early mouse embryo. Experimental Cell Research 321: 32–9 (2014).

(12) Takashima, Y. and Suzuki, A., Regulation of organogenesis and stem cell properties by T-box transcription factors. Cellular and Molecular Life Sciences 70: 3929–45 (2013).

(13) Takashima, Y. and Suzuki, A., Regulation of organogenesis and stem cell properties by T-box transcription factors. Cellular and Molecular Life Sciences 70: 3929–45 (2013).

(14) Mallo, M., Wellik, D. M. and Deschamps, J., Hox genes and regional patterning of the vertebrate body plan. Journal of Developmental Biology 344: 7–15 (2010).

(15) Schroeder, I. S., Stem cells: are we ready for therapy? Methods in Molecular Biology 1213: 3–21 (2014).

(16) Li, M. and Ikehara, S., Stem cell treatment for type 1 diabetes. Frontiers in Cell and Developmental Biology 2: 9 (2014).

(17) What is type 1 diabetes? Diabetes UK, <https://www.diabetes.org.uk/

Guide-todiabetes/What-is-diabetes/What-is-Type-1-diabetes/> (2016).

(18) What is type 1 diabetes? Diabetes UK, <https://www.diabetes.org.uk/Guide-todiabetes/What-is-diabetes/What-is-Type-1-diabetes/> (2016).

(19) Stem-cell breakthrough in treatment of diabetes, Harvard Magazine, <http://harvardmagazine.com/2014/10/melton-creates-beta-cells> (2014).

(20) Stem-cell breakthrough in treatment of diabetes, Harvard Magazine, <http://harvardmagazine.com/2014/10/melton-creates-beta-cells> (2014).

(21) Stem-cell breakthrough in treatment of diabetes, Harvard Magazine, <http://harvardmagazine.com/2014/10/melton-creates-beta-cells> (2014).

(22) Alexander, B. A., Pancreas in a capsule, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535036/a-pancreas-in-a-capsule/> (2015).

(23) Alexander, B. A., Pancreas in a capsule, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535036/a-pancreas-in-a-capsule/> (2015).

(24) Alexander, B. A., Pancreas in a capsule, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535036/a-pancreas-in-a-capsule/> (2015).

(25) Adelson, J. W. and Weinberg, J. K., The California stem cell initiative: persuasion, politics, and public science. American Journal of Public Health 100: 446–51 (2010).

(26) Doherty, K., Regulation of stem cell research in Germany, Euro Stem Cell, <http://www.eurostemcell.org/regulations/regulation-stem-cell-research-germany>(2012).

(27) Taylor, C. J., Bolton, E. M. and Bradley, J. A., Immunological considerations for embryonic and induced pluripotent stem cell banking. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B Biological Sciences 366: 2312–22 (2011).

(28) McKie, R., Scientists clone adult sheep, The Observer, <http://www.theguardian.com/uk/1997/feb/23/robinmckie.theobserver> (1997).

(29) Gurdon, J., Nuclear reprogramming in eggs. Nature Medicine 15: 1141–4 (2009).

(30) Yoshimura, Y., Bioethical aspects of regenerative and reproductive medicine. Human Cell 19: 83–6 (2006).

(31) Maffioletti, S. M., Gerli, M. F., Ragazzi, M., Dastidar, S., Benedetti, S., Loperfido, M., VandenDriessche, T., Chuah, M. K. and Tedesco, F. S., Efficient derivation and inducible differentiation of expandable skeletal

myogenic cells from human ES and patient-specific iPS cells. Nature Protocols 10: 941–58 (2015).

(32) Westphal, S. P., Cloned human embryos are stem cell breakthrough, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/dn4667-cloned-human-embryos-arestem-cell-breakthrough/> (2004).

(33) Baer, D., The amazing rise, fall, and rise again of Korea's 'king of cloning', Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/the-amazing-rise-fall-and-rise-again-ofkoreas-king-of-cloning-2015-9> (2015).

(34) Mandavilli, A., Profile: Woo-Suk Hwang. Nature Medicine 11: 464 (2005).

(35) Baer, D., The amazing rise, fall, and rise again of Korea's 'king of cloning', Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/the-amazing-rise-fall-and-rise-again-ofkoreas-king-of-cloning-2015-9> (2015).

(36) Baer, D., The amazing rise, fall, and rise again of Korea's 'king of cloning', Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/the-amazing-rise-fall-and-rise-again-ofkoreas-king-of-cloning-2015-9> (2015).

(37) Baer, D., The amazing rise, fall, and rise again of Korea's 'king of cloning', Business Insider, <http://uk.businessinsider.com/the-amazing-rise-fall-and-rise-again-ofkoreas-king-of-cloning-2015-9> (2015).

(38) Cyranoski, D., Human stem cells created by cloning. Nature 497: 295–6 (2013).

(39) Baker, M., Stem cells made by cloning adult humans, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-made-by-cloning-adult-humans-1.15107> (2014).

(40) Mallet, K., GUMC researchers show adult human testes cells can become embryonic stem-like, capable of treating disease, George University, <http://explore.georgetown.edu/news/?ID=40657> (2009).

(41) Takahashi, K. and Yamanaka, S., Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126: 663–76 (2006).

(42) Gallagher, J., Gurdon and Yamanaka share Nobel Prize for stem cell work, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-19869673> (2012).

(43) Nemes, C., Varga, E., Polgar, Z., Klincumhom, N., Pirity M. K. and Dinnyes, A., Generation of mouse induced pluripotent stem cells by protein transduction. Tissue Engineering Part C Methods 20: 383–92 (2014).

(44) Sample, I., Simple way to make stem cells in half an hour hailed as major discovery, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/29/makestem-cells-major-discovery-acid-technique> (2014).

(45) Sample, I., Simple way to make stem cells in half an hour hailed as major

discovery, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/29/makestem-cells-major-discovery-acid-technique> (2014).

(46) Sample, I., Simple way to make stem cells in half an hour hailed as major discovery, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/29/makestem-cells-major-discovery-acid-technique> (2014).

(47) Sample, I., Simple way to make stem cells in half an hour hailed as major discovery, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2014/jan/29/makestem-cells-major-discovery-acid-technique> (2014).

(48) Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? The disturbing but familiar story of Haruko Obokata, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

(49) Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? The disturbing but familiar story of Haruko Obokata, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

(50) Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? The disturbing but familiar story of Haruko Obokata, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

(51) Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? The disturbing but familiar story of Haruko Obokata, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

(52) Rasko, J. and Power, C., What pushes scientists to lie? The disturbing but familiar story of Haruko Obokata, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/feb/18/haruko-obokata-stap-cells-controversy-scientists-lie> (2015).

(53) Curtis, M., Cracking the code of pancreatic development: beta cells from iPS cells, Signals, <http://www.signalsblog.ca/cracking-the-code-of-pancreatic-developmentbeta-cells-from-ips-cells/> (2015).

(54) Kelland, K., Scientists create human liver from stem cells, Reuters, <http://uk.reuters.com/article/2013/07/04/us-liver-stemcells-idUSBRE9620Y120130704> (2013).

(55) Kelland, K., Scientists create human liver from stem cells, Reuters, <http://uk.reuters.com/article/2013/07/04/us-liver-stemcells-idUSBRE9620Y120130704> (2013).

(56) Gray, R., Tiny livers grown from stem cells could repair damaged organs, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/10157885/Tinylivers-grown-from-stem-cells-could-repair-

damaged-organs.html> (2013).

(57) Willyard, C., The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Nature 523: 520–2 (2015).

(58) Willyard, C., The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Nature 523: 520–2 (2015).

(59) Willyard, C., The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Nature 523: 520–2 (2015).

(60) Willyard, C., The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Nature 523: 520–2 (2015).

(61) Willyard, C., The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Nature 523: 520–2 (2015).

(62) Willyard, C., The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Nature 523: 520–2 (2015).

(63) Willyard, C., The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Nature 523: 520–2 (2015).

(64) Willyard, C., The boom in mini stomachs, brains, breasts, kidneys and more. Nature 523: 520–2 (2015).

(65) Baragona, S., Scientists create brain-like blobs in test tubes, Voice of America, <http://www.voanews.com/content/scientists-creat-brain-like-blobs-in-testtubes/1738975.html> (2013).

(66) Baragona, S., Scientists create brain-like blobs in test tubes, Voice of America, <http://www.voanews.com/content/scientists-creat-brain-like-blobs-in-testtubes/1738975.html> (2013).

(67) Megraw, T. L., Sharkey, J. T. and Nowakowski, R. S., Cdk5rap2 exposes the centrosomal root of microcephaly syndromes. Trends in Cell Biology 21: 470–80 (2011).

(68) Baragona, S., Scientists create brain-like blobs in test tubes, Voice of America, <http://www.voanews.com/content/scientists-creat-brain-like-blobs-in-testtubes/1738975.html> (2013).

(69) Patterson, T., Human 'mini brains' grown in labs may help solve cancer, autism, Alzheimer's, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

(70) Patterson, T., Human 'mini brains' grown in labs may help solve cancer, autism, Alzheimer's, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

(71) Thomson, H., First almost fully-formed human brain grown in lab, researchers claim, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/aug/18/first-almost-fully-formed-human-brain-grown-in-lab-researchers-claim> (2015).

(72) Patterson, T., Human 'mini brains' grown in labs may help solve cancer,

autism, Alzheimer’s, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

(73) Patterson, T., Human ‘mini brains’ grown in labs may help solve cancer, autism, Alzheimer’s, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

(74) Williams, R., Mini brains model autism, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43523/title/Mini-Brains-Model-Autism/> (2015).

(75) Williams, R., Mini brains model autism, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43523/title/Mini-Brains-Model-Autism/> (2015).

(76) Williams, R., Mini brains model autism, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/43523/title/Mini-Brains-Model-Autism/> (2015).

(77) Patterson, T., Human ‘mini brains’ grown in labs may help solve cancer, autism, Alzheimer’s, CNN, <http://edition.cnn.com/2015/10/06/health/pioneers-brainorganoids/> (2015).

(78) Tenenbaum, D., Expert: editing stem cell genes will ‘revolutionize’ biomedical research, University of Wisconsin-Madison, <http://news.wisc.edu/23872> (2015).

(79) Tenenbaum, D., Expert: editing stem cell genes will ‘revolutionize’ biomedical research, University of Wisconsin-Madison, <http://news.wisc.edu/23872> (2015).

(80) Tenenbaum, D., Expert: editing stem cell genes will ‘revolutionize’ biomedical research, University of Wisconsin-Madison, <http://news.wisc.edu/23872> (2015).

(81) Tenenbaum, D., Expert: editing stem cell genes will ‘revolutionize’ biomedical research, University of Wisconsin-Madison, <http://news.wisc.edu/23872> (2015).

(82) Lewis, R., CRISPR Meets iPS: technologies converge to tackle sickle cell disease, PLOS Blogs, <http://blogs.plos.org/dnascience/2015/03/12/crispr-meets-ips-technologiesconverge-tackle-sickle-cell-disease/> (2015).

(83) Lewis, R., CRISPR Meets iPS: technologies converge to tackle sickle cell disease, PLOS Blogs, <http://blogs.plos.org/dnascience/2015/03/12/crispr-meets-ips-technologiesconverge-tackle-sickle-cell-disease/> (2015).

(84) Johns Hopkins Medicine, Custom blood cells engineered by researchers, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150310123016.htm> (2015).

(85) Repairing the genetic mutation caused by Duchenne muscular dystrophy, HemaCare, <http://www.hemacare.com/blog/index.php/repairing-mutation-duchenne-muscular-dystrophy/> (2015).

(86) Neuroscientists probe CRISPR transgenics and treatment paradigms, Alzforum, <http://www.alzforum.org/news/research-news/neuroscientists-probe-crisprtransgenics-and-treatment-paradigms> (2014).

(87) Neuroscientists probe CRISPR transgenics and treatment paradigms, Alzforum, <http://www.alzforum.org/news/research-news/neuroscientists-probe-crisprtransgenics-and-treatment-paradigms> (2014).

(88) Gene editing of human stem cells will 'revolutionize' biomedical research, University of Wisconsin-Madison, <http://www.med.wisc.edu/news-events/gene-editing-of-human-stem-cells-will-revolutionize-biomedical-research/46052> (2015).

(89) Ledford, H., CRISPR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).

(90) Ledford, H., CRISPR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).

(91) Ledford, H., CRISPR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).

(92) Ledford, H., CRISPR, the disruptor, Nature News, <http://www.nature.com/news/crispr-the-disruptor-1.17673> (2015).

الفصل التاسع

(1) Huelva Province: Rio Tinto Mines, Andalucia.com, <http://www.andalucia.com/province/huelva/riotinto/home.htm> (2015).

(2) Huelva Province: Rio Tinto Mines, Andalucia.com, <http://www.andalucia.com/province/huelva/riotinto/home.htm> (2015).

(3) Huelva Province: Rio Tinto Mines, Andalucia.com, <http://www.andalucia.com/province/huelva/riotinto/home.htm> (2015).

(4) Dooley, T., In the time of the shootings, Info Ayamonte, <http://www.infoayamonte.com/index.php/the-snug/snug-articles> (2015).

(5) Huelva Province: Rio Tinto Mines, Andalucia.com, <http://www.andalucia.com/province/huelva/riotinto/home.htm> (2015).

(6) Bluck, J., NASA scientists to drill for new, exotic life near acidic Spanish river, NASA, <http://www.nasa.gov/centers/ames/news/releases/2003/03_24AR_prt.htm> (2003).

(7) Bluck, J., NASA scientists to drill for new, exotic life near acidic Spanish river, NASA, <http://www.nasa.gov/centers/ames/news/releases/2003/03_24AR_prt.htm> (2003).

(8) Raddadi, N., Cherif, A., Daffonchio, D., Neifar, M. and Fava, F., Biotechnological applications of extremophiles, extremozymes and extremolytes. Applied Microbiology and Biotechnology 99: 7907–13 (2015).

(9) Monash University, Antarctic life: highly diverse, unusually structured, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2015/06/150625091157.htm> (2015).

(10) O'Callaghan, J., The deepest-ever sign of life on Earth? Evidence of organisms that lived 12 MILES under the crust 100 million years ago discovered, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2810884/The-deepest-sign-life-Earth-Evidence-organisms-lived-12-MILES-crust-100-million-years-ago-discovered.html> (2014).

(11) O'Callaghan, J., The deepest-ever sign of life on Earth? Evidence of organisms that lived 12 MILES under the crust 100 million years ago discovered, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2810884/The-deepest-sign-life-Earth-Evidence-organisms-lived-12-MILES-crust-100-million-years-ago-discovered.html> (2014).

(12) Hadhazy, A., Life might thrive 12 miles beneath Earth's surface, Mother Nature Network, <http://www.mnn.com/earth-matters/wilderness-resources/stories/lifemight-thrive-12-miles-beneath-earths-surface> (2015).

(13) Sjøgren, K., Live bacteria found deep below the seabed, Science Nordic, <http://sciencenordic.com/live-bacteria-found-deep-below-seabed> (2013).

(14) Sjøgren, K., Live bacteria found deep below the seabed, Science Nordic, <http://sciencenordic.com/live-bacteria-found-deep-below-seabed> (2013).

(15) Mullis, K., The Nobel Prize in Chemistry 1993, Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1993/mullis-lecture.html> (1993).

(16) Kary B. Mullis, Encyclopaedia Britannica, <http://www.britannica.com/biography/Kary-B-Mullis> (2015).

(17) Farber, C., Interview Kary Mullis, Spin, <http://www.virusmyth.com/aids/hiv/cfmullis.htm> (1994).

(18) Farber, C., Interview Kary Mullis, Spin, <http://www.virusmyth.com/aids/hiv/cfmullis.htm> (1994).

(19) Mullis, K., The Nobel Prize in Chemistry 1993, Nobel Foundation, <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1993/mullis-lecture.html> (1993).

(20) McClean, P., Polymerase chain reaction (or PCR), Cloning and Mo-

lecular Analysis of Genes, <https://www.ndsu.edu/pubweb/~mcclean/plsc431/cloning/clone9.htm> (1997).

(21) McClean, P., Polymerase chain reaction (or PCR), Cloning and Molecular Analysis of Genes, <https://www.ndsu.edu/pubweb/~mcclean/plsc431/cloning/clone9.htm> (1997).

(22) Finnegan, G., Heat, salt, pressure, acidity: how 'extremophile' bacteria are yielding exotic enzymes, Horizon, <http://horizon-magazine.eu/article/heat-salt-pressureacidity-how-extremophile-bacteria-are-yielding-exotic-enzymes_en.html> (2015).

(23) Finnegan, G., Heat, salt, pressure, acidity: how 'extremophile' bacteria are yielding exotic enzymes, Horizon, <http://horizon-magazine.eu/article/heat-salt-pressureacidity-how-extremophile-bacteria-are-yielding-exotic-enzymes_en.html> (2015).

(24) Finnegan, G., Heat, salt, pressure, acidity: how 'extremophile' bacteria are yielding exotic enzymes, Horizon, <http://horizon-magazine.eu/article/heat-salt-pressureacidity-how-extremophile-bacteria-are-yielding-exotic-enzymes_en.html> (2015).

(25) Antibiotics, NHS Choices, <http://www.nhs.uk/conditions/Antibiotics-penicillins/pages/introduction.aspx> (2015).

(26) Connor, S., Teixobactin discovery: scientists create first new antibiotic in 30 years—and say it could be the key to beating superbug resistance, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/first-newantibiotic-in-30-years-could-be-key-to-beating-superbug-resistance-9963585.html> (2015).

(27) Connor, S., Teixobactin discovery: scientists create first new antibiotic in 30 years—and say it could be the key to beating superbug resistance, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/first-newantibiotic-in-30-years-could-be-key-to-beating-superbug-resistance-9963585.html> (2015).

(28) Connor, S., Teixobactin discovery: scientists create first new antibiotic in 30 years—and say it could be the key to beating superbug resistance, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/first-newantibiotic-in-30-years-could-be-key-to-beating-superbug-resistance-9963585.html> (2015).

(29) Connor, S., Teixobactin discovery: scientists create first new antibiotic in 30 years—and say it could be the key to beating superbug resistance, The Independent, <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/first-newantibiotic-in-30-years-could-be-key-to-beating-superbug-resistance-9963585.html> (2015).

(30) Sample, I., Craig Venter creates synthetic life form, The Guardian,

<http://www.theguardian.com/science/2010/may/20/craig-venter-synthetic-life-form> (2010).

(31) Sample, I., Craig Venter creates synthetic life form, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2010/may/20/craig-venter-synthetic-life-form> (2010).

(32) Giuliani, A., Licata, I., Modonesi, C. M. and Crosignani, P., What is artificial about life? ScientificWorldJournal 11: 670–3 (2011).

(33) Coghlan, A., Craig Venter close to creating synthetic life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/dn23266-craig-venter-close-to-creating-syntheticlife/> (2013).

(34) Fikes, B. J., Life's core functions identified, San Diego Union-Tribune, <http://www.sandiegouniontribune.com/news/2015/aug/10/minimum-life-functionspalsson/> (2015).

(35) Fikes, B. J., Life's core functions identified, San Diego Union-Tribune, <http://www.sandiegouniontribune.com/news/2015/aug/10/minimum-life-functionspalsson/> (2015).

(36) Fikes, B. J., Life's core functions identified, San Diego Union-Tribune, <http://www.sandiegouniontribune.com/news/2015/aug/10/minimum-life-functionspalsson/> (2015).

(37) Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014).

(38) Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014).

(39) Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014).

(40) Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014).

(41) Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014).

(42) Callaway, E., First synthetic yeast chromosome revealed, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-synthetic-yeast-chromosome-revealed-1.14941> (2014).

(43) Boh, S., Cooking up new ways to create food and medicines, Straits Times, <http://www.straitstimes.com/singapore/cooking-up-new-ways-to-create-food-andmedicines> (2015).

(44) Ellis, T., Adie, T. and Baldwin, G. S., DN A assembly for synthetic biology: from parts to pathways and beyond. Integrative Biology (Cambridge) 3: 109–18 (2011).

(45) Ellis, T., Adie, T. and Baldwin, G. S., DN A assembly for synthetic biology: from parts to pathways and beyond. Integrative Biology (Cambridge) 3: 109–18 (2011).

(46) Webb, S., Digging designer genomes, Biotechniques 59: 113– 17 (2015).

(47) An institution for the do-it-yourself biologist, DIY Bio, <http://diybio.org/> (2016).

(48) Dunne, C., Crazy bio-hacks: a mouse cloned from Elvis's DN A and a human-born dolphin, Fast Company, <http://www.fastcodesign.com/3020880/crazy-bio-hacksa-mouse-cloned-from-elviss-dna-and-a-human-born-dolphin> (2013).

(49) An institution for the do-it-yourself biologist, DIY Bio, <http://diybio.org/> (2016).

(50) An institution for the do-it-yourself biologist, DIY Bio, <http://diybio.org/> (2016).

(51) Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

(52) Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

(53) Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

(54) Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

(55) Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

(56) Krieger, L. M., Bay Area biologist's gene-editing kit lets do-it-yourselfers play God at the kitchen table, San Jose Mercury News, <http://www.mercurynews.com/science/ci_29372452/bay-area-biologists-gene-editing-kit-lets-do> (2016).

(57) Chamary, J. V., Welcome to gene club: underground genome editing, BBC Focus Magazine, <http://www.sciencefocus.com/feature/biohacking/welcome-gene-clubunderground-genome-editing> (2016).

(58) Krieger, L. M., Bay Area biologist's gene-editing kit lets do-it-your-

selfers play God at the kitchen table, San Jose Mercury News, <http://www.mercurynews.com/science/ci_29372452/bay-area-biologists-gene-editing-kit-lets-do> (2016).

(59) Krieger, L. M., Bay Area biologist's gene-editing kit lets do-it-yourselfers play God at the kitchen table, San Jose Mercury News, <http://www.mercurynews.com/science/ci_29372452/bay-area-biologists-gene-editing-kit-lets-do> (2016).

(60) Biotechnology in the public interest, BioBricks Foundation, <http://biobricks.org/> (2016).

(61) Ralston, A. and Shaw, K., Reading the genetic code. Nature Education 1: 120 (2008).

(62) Samhita, L., Recoding life, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/38761/title/Recoding-Life/> (2014).

(63) Ralston, A. and Shaw, K., Reading the genetic code. Nature Education 1: 120 (2008).

(64) Zakaib, G. D., Genomes edited to free up codons, Nature News, <http://www.nature.com/news/2011/110714/full/news.2011.419.html> (2011).

(65) Ralston, A. and Shaw, K., Reading the genetic code. Nature Education 1: 120 (2008).

(66) Geddes, L., Reprogrammed bacterium speaks new language of life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/mg22029402-800-re-programmedbacterium-speaks-new-language-of-life/> (2013).

(67) Kwok, R., Chemical biology: DN A's new alphabet, Nature News, <http://www.nature.com/news/chemical-biology-dna-s-new-alphabet-1.11863> (2012).

(68) Kwok, R., Chemical biology: DN A's new alphabet, Nature News, <http://www.nature.com/news/chemical-biology-dna-s-new-alphabet-1.11863> (2012).

(69) Kwok, R., Chemical biology: DN A's new alphabet, Nature News, <http://www.nature.com/news/chemical-biology-dna-s-new-alphabet-1.11863> (2012).

(70) Kwok, R., Chemical biology: DN A's new alphabet, Nature News, <http://www.nature.com/news/chemical-biology-dna-s-new-alphabet-1.11863> (2012).

(71) Alexander, B., Synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

(72) Alexander, B., Synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

(73) Hochstrasser, M. L. and Doudna, J. A., Cutting it close: CRISPR-associated endoribonuclease structure and function, Trends in Biochemical Sciences 40: 58–66 (2015).

(74) Alexander, B., Synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

(75) Alexander, B., Synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

(76) Alexander, B., Synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

(77) Synthorx Inc., Synthorx advances its synthetic DN A technology to make its first full-length proteins incorporating novel amino acids, PR Newswire, <http://www.prnewswire.com/news-releases/synthorx-advances-its-synthetic-dna-technologyto-make-its-f irst-full-length-proteins-incorporating-novel-amino-acids-300130352.html> (2015).

(78) Synthorx Inc., Synthorx advances its synthetic DN A technology to make its first full-length proteins incorporating novel amino acids, PR Newswire, <http://www.prnewswire.com/news-releases/synthorx-advances-its-synthetic-dna-technologyto-make-its-f irst-full-length-proteins-incorporating-novel-amino-acids-300130352.html> (2015).

(79) Biello, D., New life made with custom safeguards, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015).

(80) Geddes, L., Reprogrammed bacterium speaks new language of life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/mg22029402-800-reprogrammedbacterium-speaks-new-language-of-life/> (2013).

(81) Gray, R., Do we really need DN A to form life? Breakthrough in synthetic enzymes could lead to the manufacture of organisms, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2857172/Do-need-DN A-form-life-Breakthroughsynthetic-enzymes-lead-manufacture-organisms.html> (2014).

(82) Gray, R., Do we really need DN A to form life? Breakthrough in synthetic enzymes could lead to the manufacture of organisms, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2857172/Do-need-DN A-form-life-Breakthroughsynthetic-enzymes-lead-manufacture-organisms.html> (2014).

(83) Gray, R., Do we really need DN A to form life? Breakthrough in synthetic enzymes could lead to the manufacture of organisms, Daily Mail,

<http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2857172/Do-need-DNA-form-life-Breakthroughsynthetic-enzymes-lead-manufacture-organisms.html> (2014).

(84) McLean, K., DN A robots: the medicinal revolution? The Gist, <http://the-gist.org/2015/09/dna-robots-the-medicinal-revolution/> (2015).

(85) McLean, K., DN A robots: the medicinal revolution? The Gist, <http://the-gist.org/2015/09/dna-robots-the-medicinal-revolution/> (2015).

(86) McLean, K., DN A robots: the medicinal revolution? The Gist, <http://the-gist.org/2015/09/dna-robots-the-medicinal-revolution/> (2015).

(87) McLean, K., DN A robots: the medicinal revolution? The Gist, <http://the-gist.org/2015/09/dna-robots-the-medicinal-revolution/> (2015).

(88) Gray, R., Do we really need DN A to form life? Breakthrough in synthetic enzymes could lead to the manufacture of organisms, Daily Mail, <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-2857172/Do-need-DNA-form-life-Breakthroughsynthetic-enzymes-lead-manufacture-organisms.html> (2014).

(89) Samhita, L., Recoding life, The Scientist, <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/38761/title/Recoding-Life/> (2014).

(90) Alexander, B., Synthetic life seeks work, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/540701/synthetic-life-seeks-work/> (2014).

(91) Biello, D., New life made with custom safeguards, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015).

(92) Boyle, R., Bacteria can quickly swap genes with each other through a global network, Popular Science,<http://www.popsci.com/science/article/2011-11/bacteria-swapgene-information-through-global-network> (2011).

(93) Biello, D., New life made with custom safeguards, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015).

(94) Geddes, L., Reprogrammed bacterium speaks new language of life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/mg22029402-800-reprogrammedbacterium-speaks-new-language-of-life/> (2013).

(95) Geddes, L., Reprogrammed bacterium speaks new language of life, New Scientist, <https://www.newscientist.com/article/mg22029402-800-reprogrammedbacterium-speaks-new-language-of-life/> (2013).

(96) Biello, D., New life made with custom safeguards, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015).

(97) Biello, D., New life made with custom safeguards, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015).

(98) Biello, D., New life made with custom safeguards, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/new-life-made-with-custom-safeguards/> (2015).

الفصل العاشر

(1) Valencia, K., Creating Spiderman, I, Science, <http://www.isciencemag.co.uk/features/creating-spiderman/> (2012).

(2) Konda, K., The origin of 'with great power comes great responsibility' and 7 other surprising parts of Spiderman's comic book history, We Minored in Film, <http://weminoredinfilm.com/2014/04/22/the-origin-of-with-great-power-comes-greatresponsibility-7-other-surprising-parts-of-spider-mans-comic-book-history/> (2014).

(3) Kreider, T., Our greatest political novelist? New Yorker, <http://www.newyorker.com/books/page-turner/our-greatest-political-novelist> (2013).

(4) Findlay, A., Life after the Star Wars expanded universe: Kim Stanley Robinson's Mars Trilogy, Reading at Recess, <http://readingatrecess.com/2014/01/27/life-afterthe-star-wars-expanded-universe-kim-stanley-robinson-mars-trilogy/> (2014).

(5) Walter, N., Pigoons might fly, The Guardian, <http://www.theguardian.com/books/2003/may/10/bookerprize2003.bookerprize> (2003).

(6) Findlay, A., Life after the Star Wars expanded universe: Margaret Atwood's Maddaddam Trilogy, Reading at Recess, <http://readingatrecess.com/2014/01/24/margaret-atwoods-maddaddam-trilogy/> (2014).

(7) Findlay, A., Life after the Star Wars expanded universe: Margaret Atwood's Maddaddam Trilogy, Reading at Recess, <http://readingatrecess.com/2014/01/24/margaret-atwoods-maddaddam-trilogy/> (2014).

(8) Yi, Y., Noh, M. J. and Lee, K. H., Current advances in retroviral gene therapy. Current Gene Therapy 11: 218–28 (2011).

(9) Maggio, I., Holkers, M., Liu, J., Janssen, J. M., Chen, X. and Gonçalves, M. A., Adenoviral vector delivery of RNA-guided CRISPR/Cas9 nuclease complexes induces targeted mutagenesis in a diverse array of human cells. Science Reports 4: 5105 (2014).

(10) Rizzuti, M., Nizzardo, M., Zanetta, C., Ramirez, A.and Corti, S., Therapeutic applications of the cell-penetrating HIV-1 Tat peptide. Drug Discovery Today 20: 76–85 (2015).

(11) Rizzuti, M., Nizzardo, M., Zanetta, C., Ramirez, A.and Corti, S., Therapeutic applications of the cell-penetrating HIV-1 Tat peptide. Drug Discovery Today 20: 76–85 (2015).

(12) Kromhout, W. W., UCLA study shows cell-penetrating peptides for drug delivery act like a Swiss Army knife, UCLA Newsroom, <http://newsroom.ucla.edu/releases/ucla-engineering-study-shows-how-216290> (2011).

(13) Gan, Y., Jing, Z., Stetler, R. A. and Cao, G., Gene delivery with viral vectors for cerebrovascular diseases. Frontiers in Bioscience (Elite Edition) 5: 188–203 (2013).

(14) Shendure, J. and Akey, J. M., The origins, determinants, and consequences of human mutations. Science 349: 1478–83 (2015).

(15) Breast cancer study: 50 women, 1700 genetic mutations, Sci Tech Story, <http://scitechstory.com/2011/04/05/breast-cancer-study-50-women-1700-genetic-mutations/> (2011).

(16) Tyrrell, K. A., Navigating multiple myeloma with 'Google Maps' for the cancer genome, University of Wisconsin, <http://news.wisc.edu/23827> (2015).

(17) Tyrrell, K. A., Navigating multiple myeloma with 'Google Maps' for the cancer genome, University of Wisconsin, <http://news.wisc.edu/23827> (2015).

(18) Rahman, N., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505: 302–8 (2014).

(19) Rahman, N., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505: 302–8 (2014).

(20) Rahman, N., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505: 302–8 (2014).

(21) Rahman, N., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505: 302–8 (2014).

(22) Rahman, N., Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505: 302–8 (2014).

(23) Sir Richard Doll: A life's research, BBC News, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/3826939.stm> (2004).

(24) Gayle, D., How some smokers stay healthy: genetic factors revealed, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2015/sep/28/how-some-smokers-stayhealthy-genetic-factors-revealed> (2015).

(25) Gayle, D., How some smokers stay healthy: genetic factors revealed, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2015/sep/28/how-some-smokers-stayhealthy-genetic-factors-revealed> (2015).

(26) Metabolic syndrome, NHS Choices, <http://www.nhs.uk/Conditions/

metabolicsyndrome/Pages/Introduction.aspx> (2015).

(27) Haggett, A., Desperate Housewives, Neuroses and the Domestic Environment, 1945–1970 (Routledge, 2015), p. 109.

(28) Pinto, R., Ashworth, M. and Jones, R., Schizophrenia in black Caribbeans living in the UK: an exploration of underlying causes of the high incidence rate. British Journal of General Practice 58: 429–34 (2008).

(29) Pinto, R., Ashworth, M. and Jones, R., Schizophrenia in black Caribbeans living in the UK: an exploration of underlying causes of the high incidence rate. British Journal of General Practice 58: 429–34 (2008).

(30) Edwards, S. L., Beesley, J., French, J. D. and Dunning, A. M., Beyond GWASs: illuminating the dark road from association to function. American Journal of Human Genetics 93: 779–97 (2013).

(31) Singh, S., Kumar, A., Agarwal, S., Phadke, S. R. and Jaiswal, Y., Genetic insight of schizophrenia: past and future perspectives. Gene 535: 97–100 (2014).

(32) Ledford, H., First robust genetic links to depression emerge, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-robust-genetic-links-to-depression-emerge-1.17979> (2015).

(33) Ledford, H., First robust genetic links to depression emerge, Nature News, <http://www.nature.com/news/first-robust-genetic-links-to-depression-emerge-1.17979> (2015).

(34) CON VERGE consortium, Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. Nature 523: 588–91 (2015).

(35) Keener, A. B., Genetic variants linked to depression, The Scientist, <http://www.thescientist.com/?articles.view/articleNo/43557/title/Genetic-Variants-Linked-to-Depression/> (2015).

(36) Keener, A. B., Genetic variants linked to depression, The Scientist, <http://www.thescientist.com/?articles.view/articleNo/43557/title/Genetic-Variants-Linked-to-Depression/> (2015).

(37) Harmsen, M. G., Hermens, R. P., Prins, J. B., Hoogerbrugge, N. and de Hullu, J. A., How medical choices influence quality of life of women carrying a BRCA mutation. Critical Reviews in Oncology/Hematology 96: 555–68 (2015).

(38) Wittersheim, M., Buttner, R. and Markiefka, B., Genotype/phenotype correlations in patients with hereditary breast cancer. Breast Care (Basel) 10: 22–6 (2015).

(39) Webb, J., Switching on happy memories ‘perks up’ stressed mice, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/science-environment-33169548> (2015).

(40) Sutherland, S., Revolutionary neuroscience technique slated for human

clinical trials, Scientific American <http://www.scientificamerican.com/article/revolutionaryneuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

(41) Sutherland, S., Revolutionary neuroscience technique slated for human clinical trials, Scientific American <http://www.scientificamerican.com/article/revolutionaryneuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

(42) Sutherland, S., Revolutionary neuroscience technique slated for human clinical trials, Scientific American <http://www.scientificamerican.com/article/revolutionaryneuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

(43) Sutherland, S., Revolutionary neuroscience technique slated for human clinical trials, Scientific American <http://www.scientificamerican.com/article/revolutionaryneuroscience-technique-slated-for-human-clinical-trials/> (2016).

(44) Campbell, D., Recession causes surge in mental health problems, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2010/apr/01/recession-surge-mentalhealth-problems> (2010).

(45) Campbell, D., Recession causes surge in mental health problems, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2010/apr/01/recession-surge-mentalhealth-problems> (2010).

(46) O’Neill, B., Five things that Brave New World got terrifyingly right, The Telegraph, <http://blogs.telegraph.co.uk/news/brendanoneill2/100247159/five-things-thatbrave-new-world-got-terrifyingly-right/> (2013).

(47) O’Neill, B., Five things that Brave New World got terrifyingly right, The Telegraph, <http://blogs.telegraph.co.uk/news/brendanoneill2/100247159/five-things-thatbrave-new-world-got-terrifyingly-right/> (2013).

(48) Cooper, D. K., Ekser, B. and Tector, A. J., A brief history of clinical xenotransplantation. International Journal of Surgery 23: 205–10 (2015).

(49) Palomo, A. B., Lucas, M., Dilley, R. J., McLenachan, S., Chen, F. K., Requena, J., Sal, M. F., Lucas, A., Alvarez, I., Jaraquemada, D. and Edel, M. J., The power and the promise of cell reprogramming: personalized autologous body organ and cell transplantation. Journal of Clinical Medicine 3: 373–87 (2014).

(50) Palomo, A. B., Lucas, M., Dilley, R. J., McLenachan, S., Chen, F. K., Requena, J., Sal, M. F., Lucas, A., Alvarez, I., Jaraquemada, D. and Edel, M. J., The power and the promise of cell reprogramming: personalized autologous body organ and cell transplantation. Journal of Clinical

Medicine 3: 373–87 (2014).
(51) Dennett, D., Where am I?, New Banner, <http://www.newbanner.com/SecHumSCM/WhereAmI.html> (1978).
(52) Kempermann, G., Song, H. and Gage, F. H., Neurogenesis in the adult hippocampus. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 5: a018812 (2015).
(53) Newborn neurons help us adapt to environment, Business Standard, <http://www.business-standard.com/article/news-ians/newborn-neurons-help-us-adapt-toenvironment-115022300534_1.html> (2015).
(54) Newborn neurons help us adapt to environment, Business Standard, <http://www.business-standard.com/article/news-ians/newborn-neurons-help-us-adapt-toenvironment-115022300534_1.html> (2015).
(55) 2015 Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's Association, <http://alz.org/facts/overview.asp?utm_source=gdn&utm_medium=display&utm_ content=topics&utm_campaign=ff-gg&s_src=ff-gg&gclid=Cj0KEQiArJe1BRDe_uz1uu-QjvYBEiQACUj6ohgpo9jdx0Fm1zRohjNDbih0fMMk2YMEZveNpX9LjxYaArK98P8HAQ> (2015).
(56) Mullin, E., Are there different types of Alzheimer's disease? Forbes, <http://www.forbes.com/sites/emilymullin/2015/09/30/are-there-different-types-of-alzheimersdisease/> (2015).
(57) Cell Transplantation Center of Excellence for Aging and Brain Repair, Stem cells found to play restorative role when affecting brain signaling process, Science Newsline, <http://www.sciencenewsline.com/summary/2014060519050019.html> (2014).
(58) Atlasi, Y., Looijenga, L. and Fodde, R., Cancer stem cells, pluripotency, and cellular heterogeneity: a WNT er perspective. Current Topics in Developmental Biology 107: 373–404 (2014).
(59) Agence France-Presse, Stem cells grow beating heart, Discovery News, <http://news. discovery.com/tech/biotechnology/stem-cells-grow-beating-heart-130814.htm> (2013).
(60) Agence France-Presse, Stem cells grow beating heart, Discovery News, <http://news. discovery.com/tech/biotechnology/stem-cells-grow-beating-heart-130814.htm> (2013).
(61) Agence France-Presse, Stem cells grow beating heart, Discovery News, <http://news. discovery.com/tech/biotechnology/stem-cells-grow-beating-heart-130814.htm> (2013).
(62) Cyranoski, D., Stem cells: Egg engineers, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-egg-engineers-1.13582> (2013).
(63) Cyranoski, D., Stem cells: Egg engineers, Nature News, <http://www.

nature.com/news/stem-cells-egg-engineers-1.13582> (2013).

(64) Sample, I., Scientists use skin cells to create artificial sperm and eggs, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2014/dec/24/science-skin-cells-createartificial-sperm-eggs> (2014).

(65) Sample, I., Scientists use skin cells to create artificial sperm and eggs, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2014/dec/24/science-skin-cells-createartificial-sperm-eggs> (2014).

(66) Sample, I., Scientists use skin cells to create artificial sperm and eggs, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2014/dec/24/science-skin-cells-createartificial-sperm-eggs> (2014).

(67) Sample, I., Scientists use skin cells to create artificial sperm and eggs, The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2014/dec/24/science-skin-cells-createartificial-sperm-eggs> (2014).

(68) Cyranoski, D., Stem cells: Egg engineers, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-egg-engineers-1.13582> (2013).

(69) Cyranoski, D., Stem cells: Egg engineers, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-egg-engineers-1.13582> (2013).

(70) Cyranoski, D., Stem cells: Egg engineers, Nature News, <http://www.nature.com/news/stem-cells-egg-engineers-1.13582> (2013).

(71) Sample, I., GM embryos: time for ethics debate, say scientists, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/01/editing-embryo-dna-genomemajor-research-funders-ethics-debate> (2015).

(72) Reuters, Genetically modified human embryos should be allowed, expert group says, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/10/geneticallymodified-human-embryos-should-be-allowed-expert-group-says> (2015).

(73) Reuters, Genetically modified human embryos should be allowed, expert group says, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/10/geneticallymodified-human-embryos-should-be-allowed-expert-group-says> (2015).

(74) Stern, H. J., Preimplantation genetic diagnosis: prenatal testing for embryos finally achieving its potential. Journal of Clinical Medicine 3: 280–309 (2014).

(75) Stern, H. J., Preimplantation genetic diagnosis: prenatal testing for embryos finally achieving its potential. Journal of Clinical Medicine 3: 280–309 (2014).

(76) Rochman, B., Family with a risk of cancer tries to change its destiny, Wall Street Journal, <http://www.wsj.com/articles/SB10001424052702304703804579379211430859016> (2014).

(77) Regalado, A., Engineering the perfect baby, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535661/engineering-the-perfect-baby/> (2015).

(78) Regalado, A., Engineering the perfect baby, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535661/engineering-the-perfect-baby/> (2015).

(79) What is intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) and how does it work?, Human Fertilisation and Embryology Authority, <http://www.hfea.gov.uk/ICSI.html> (2015).

(80) What causes male infertility? Stanford University, <https://web.stanford.edu/class/siw198q/websites/reprotech/New%20Ways%20of%20Making%20Babies/causemal.htm> (2015).

(81) Regalado, A., Engineering the perfect baby, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/featuredstory/535661/engineering-the-perfect-baby/> (2015).

(82) Lander, E. S., Brave new genome, New England Journal of Medicine 373: 5–8 (2015).

(83) Knapton, S., Humans will be 'irrevocably altered' by genetic editing, warn scientists ahead of summit, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/12025316/Humans-will-be-irrevocably-altered-by-genetic-editingwarn-scientists-ahead-of-summit.html> (2015).

(84) Knapton, S., Humans will be 'irrevocably altered' by genetic editing, warn scientists ahead of summit, The Telegraph, <http://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/12025316/Humans-will-be-irrevocably-altered-by-genetic-editingwarn-scientists-ahead-of-summit.html> (2015).

(85) Plucker, J., The Cyril Burt affair, Human Intelligence, <http://www.intelltheory.com/burtaffair.shtml> (2013).

(86) Sailer, S., Nature vs. nurture: two pairs of identical twins interchanged at birth, Unz Review: An Alternative Media Selection, <http://www.unz.com/isteve/nature-vsnurture-two-pairs-of-identical-twins-switched-at-birth/> (2015).

(87) Kamin, L. J., The Science and Politics of I.Q. (Routledge, 1974), p. 50.

(88) Callaway, E., 'Smart genes' prove elusive, Nature News, <http://www.nature.com/news/smart-genes-prove-elusive-1.15858> (2014).

(89) Callaway, E., 'Smart genes' prove elusive, Nature News, <http://www.nature.com/news/smart-genes-prove-elusive-1.15858> (2014).

(90) Callaway, E., 'Smart genes' prove elusive, Nature News, <http://www.nature.com/news/smart-genes-prove-elusive-1.15858> (2014).

(91) Sample, I., New study claims to find genetic link between creativity and mental illness, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/jun/08/new-studyclaims-to-find-genetic-link-between-creativity-and-mental-illness> (2015).

(92) Connor, S., Scientists find that schizophrenia and bipolar disorder are linked to creativity, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/scientists-find-thatschizophrenia-and-bipolar-disorder-are-linked-to-creativity-10305708.html> (2015).

(93) Biography of Wolfgang Amadeus Mozart, Wolfgang Amadeus, <http://www.wolfgang-amadeus.at/en/biography_of_Mozart.php> (2016).

(94) Behrman, S., Mozart: musical beauty in an age of revolution, Socialist Worker, <http://socialistworker.co.uk/art/7930/Mozart%3A+musical+beauty+in+an+age+of+revolution> (2006).

(95) Behrman, S., Mozart: musical beauty in an age of revolution, Socialist Worker, <http://socialistworker.co.uk/art/7930/Mozart%3A+musical+beauty+in+an+age+of+revolution> (2006).

(96) Wilde, R., The location of Mozart's grave, About Education, <http://europeanhistory.about.com/od/famouspeople/a/dyk11.htm> (2015).

(97) Schultz, O. and Rivard, L., Case study in genetic testing for sports ability, Genetics Generation, <http://www.nature.com/scitable/forums/genetics-generation/casestudy-in-genetic-testing-for-sports-107403644> (2013).

(98) Schultz, O. and Rivard, L., Case study in genetic testing for sports ability, Genetics Generation, <http://www.nature.com/scitable/forums/genetics-generation/casestudy-in-genetic-testing-for-sports-107403644> (2013).

(99) Scott, M. and Kelso, P., One club wants to use a gene-test to spot the new Ronaldo: is this football's future? The Guardian, <http://www.theguardian.com/football/2008/apr/26/genetics> (2008).

(100) Prince-Wright, J., Cristiano Ronaldo's extra ankle bone helps him score stunners. . . seriously? NBC Sports, <http://soccer.nbcsports.com/2014/05/27/cristianoronaldos-extra-ankle-bone-helps-him-score-stunners-seriously/> (2014).

(101) Fenn, A., Cristiano Ronaldo: Real Madrid star's journey to the Ballon d'Or, BBC Sport, <http://www.bbc.co.uk/sport/0/football/25719657> (2014).

(102) Edgley, R., The sports science behind Lionel Messi's amazing dribbling ability, Bleacher Report, <http://bleacherreport.com/articles/2375473-the-sports-sciencebehind-lionel-messis-amazing-dribbling-ability> (2015).

(103) Edgley, R., The sports science behind Lionel Messi's amazing dribbling ability, Bleacher Report, <http://bleacherreport.com/articles/2375473-the-sports-sciencebehind-lionel-messis-amazing-dribbling-ability> (2015).

(104) Chase, C., How Einstein saw the world, Creative by Nature, <https://creativesystemsthinking.wordpress.com/2014/02/16/how-einstein-saw-the-world/> (2014).

(105) Lloyd, R., Charles Darwin: strange and little-known facts, Live Science, <http://www.livescience.com/3307-charles-darwin-strange-facts.html> (2009).

(106) Jane Gray, Darwin Correspondence Project, <https://www.darwinproject.ac.uk/janegray> (2015).

(107) All aboard the Beagle! Christ's College, Cambridge, <http://darwin200.christs.cam.ac.uk/node/19> (2015).

(108) Einstein at the patent office, Swiss Federal Institute of Intellectual Property, <https://www.ige.ch/en/about-us/einstein/einstein-at-the-patent-office.html> (2011).

(109) Human Fertilisation and Embryology Authority, <http://www.hfea.gov.uk/> (2015).

(110) Sample, I., UK scientists seek permission to genetically modify human embryos, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/18/uk-scientistsseek-permission-to-genetically-modify-human-embryos> (2015).

(111) Sample, I., UK scientists seek permission to genetically modify human embryos, The Guardian, <http://www.theguardian.com/science/2015/sep/18/uk-scientistsseek-permission-to-genetically-modify-human-embryos> (2015).

(112) National Institutes of Health Guidelines on Human Stem Cell Research, National Institutes of Health, <http://stemcells.nih.gov/policy/pages/2009guidelines.aspx> (2009).

(113) Reardon, S., NIH reiterates ban on editing human embryo DN A, Nature News, <http://www.nature.com/news/nih-reiterates-ban-on-editing-human-embryodna-1.17452> (2015).

(114) Reardon, S., NIH reiterates ban on editing human embryo DN A, Nature News, <http://www.nature.com/news/nih-reiterates-ban-on-editing-human-embryodna-1.17452> (2015).

(115) Reardon, S., NIH reiterates ban on editing human embryo DN A, Nature News, <http://www.nature.com/news/nih-reiterates-ban-on-editing-human-embryodna-1.17452> (2015).

(116) Drainie, B., Oryx and Crake, Quill and Quire, <http://www.quilland-

quire.com/review/oryx-and-crake/> (2003).

(117) Hylton, W. S., How ready are we for bioterrorism? New York Times, <http://www.nytimes.com/2011/10/30/magazine/how-ready-are-we-for-bioterrorism.html?r=0> (2011).

(118) Hylton, W. S., How ready are we for bioterrorism? New York Times, <http://www.nytimes.com/2011/10/30/magazine/how-ready-are-we-for-bioterrorism.html?r=0> (2011).

(119) Flight, C., Silent weapon: smallpox and biological warfare, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/worldwars/coldwar/pox_weapon_01.shtml> (2011).

(120) Flight, C., Silent weapon: smallpox and biological warfare, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/worldwars/coldwar/pox_weapon_01.shtml> (2011).

(121) Flight, C., Silent weapon: smallpox and biological warfare, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/worldwars/coldwar/pox_weapon_01.shtml> (2011).

(122) Flight, C., Silent weapon: smallpox and biological warfare, BBC History, <http://www.bbc.co.uk/history/worldwars/coldwar/pox_weapon_01.shtml> (2011).

(123) Harding, A., The 9 deadliest viruses on Earth, Live Science, <http://www.livescience.com/48386-deadliest-viruses-on-earth.html> (2014).

(124) HIV transmission, Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html> (2015).

(125) Ebola virus disease, World Health Organization, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/> (2015).

(126) Maron, D. F., Weaponized Ebola: is it really a bioterror threat? Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/weaponized-ebola-is-it-really-abioterror-threat/> (2014).

(127) Fyffe, S., U.S. needs a new approach for governance of risky research, Stanford scholars say, Stanford University, <http://news.stanford.edu/news/2015/december/biosecurity-research-risks-121715.html> (2015).

(128) Stewart, S., Evaluating Ebola as a biological weapon, Stratfor, <https://www.stratfor.com/weekly/evaluating-ebola-biological-weapon> (2014).

(129) Mills, N., The anthrax scare: not a germ of truth, The Guardian, <http://www.theguardian.com/commentisfree/cifamerica/2011/sep/15/anthrax-iraq> (2011).

(130) Mills, N., The anthrax scare: not a germ of truth, The Guardian, <http://www.theguardian.com/commentisfree/cifamerica/2011/sep/15/anthrax-iraq> (2011).

(131) Mills, N., The anthrax scare: not a germ of truth, The Guardian,

<http://www.theguardian.com/commentisfree/cifamerica/2011/sep/15/anthrax-iraq> (2011).

(132) Mills, N., The anthrax scare: not a germ of truth, The Guardian, <http://www.theguardian.com/commentisfree/cifamerica/2011/sep/15/anthrax-iraq> (2011).

(133) Pigoon, Technovelgy, <http://www.technovelgy.com/ct/content.asp?Bnum=1177> (2015).

(134) Smith, R. H., Margaret Atwood: life without certainty, Be Thinking, <http://www.bethinking.org/culture/margaret-atwood-life-without-certainty> (2012).

(135) Francis, A., Need a lung? Humanized pig organs for transplant will be available in the near future, Tech Times, <http://www.techtimes.com/articles/6644/20140508/need-a-lung-humanized-pig-organs-for-transplant-will-be-available-in-thenear-future.htm> (2014).

(136) Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.S. research farms, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

(137) Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.S. research farms, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

(138) Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.S. research farms, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

(139) Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.S. research farms, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

(140) Regalado, A., Human–animal chimeras are gestating on U.S. research farms, MIT Technology Review, <http://www.technologyreview.com/news/545106/humananimal-chimeras-are-gestating-on-us-research-farms/> (2016).

(141) Home Office, UK statistics, Speaking of Research, <http://speakingofresearch.com/facts/uk-statistics/> (2013).

(142) Izpisua Belmonte, J. C., Callaway, E. M., Caddick, S. J., Churchland, P., Feng, G., Homanics, G. E., Lee, K. F., Leopold, D. A., Miller, C. T., Mitchell, J. F., Mitalipov, S., Moutri, A. R., Movshon, J. A., Okano, H., Reynolds, J. H., Ringach, D., Sejnowski, T. J., Silva, A. C., Strick, P. L.,

Wu, J. and Zhang, F., Brains, genes, and primates. Neuron 86: 617–31 (2015).

(143) Izpisua Belmonte, J. C., Callaway, E. M., Caddick, S. J., Churchland, P., Feng, G., Homanics, G. E., Lee, K. F., Leopold, D. A., Miller, C. T., Mitchell, J. F., Mitalipov, S., Moutri, A. R., Movshon, J. A., Okano, H., Reynolds, J. H., Ringach, D., Sejnowski, T. J., Silva, A. C., Strick, P. L., Wu, J. and Zhang, F., Brains, genes, and primates. Neuron 86: 617–31 (2015).

(144) Izpisua Belmonte, J. C., Callaway, E. M., Caddick, S. J., Churchland, P., Feng, G., Homanics, G. E., Lee, K. F., Leopold, D. A., Miller, C. T., Mitchell, J. F., Mitalipov, S., Moutri, A. R., Movshon, J. A., Okano, H., Reynolds, J. H., Ringach, D., Sejnowski, T. J., Silva, A. C., Strick, P. L., Wu, J. and Zhang, F., Brains, genes, and primates. Neuron 86: 617–31 (2015).

(145) Izpisua Belmonte, J. C., Callaway, E. M., Caddick, S. J., Churchland, P., Feng, G., Homanics, G. E., Lee, K. F., Leopold, D. A., Miller, C. T., Mitchell, J. F., Mitalipov, S., Moutri, A. R., Movshon, J. A., Okano, H., Reynolds, J. H., Ringach, D., Sejnowski, T. J., Silva, A. C., Strick, P. L., Wu, J. and Zhang, F., Brains, genes, and primates. Neuron 86: 617–31 (2015).

(146) Gray, J., Walking wounded: our often barbaric struggle to cure mental illness, New Statesman, <http://www.newstatesman.com/culture/books/2015/04/walkingwounded-our-often-barbaric-struggle-cure-mental-illness> (2015).

(147) Gray, J., Walking wounded: our often barbaric struggle to cure mental illness, New Statesman, <http://www.newstatesman.com/culture/books/2015/04/walkingwounded-our-often-barbaric-struggle-cure-mental-illness> (2015).

(148) Boly, M., Seth, A. K., Wilke, M., Ingmundson, P., Baars, B., Laureys, S., Edelman, D. B. and Tsuchiya, N., Consciousness in humans and non-human animals: recent advances and future directions. Frontiers in Psychology 4: 625 (2013).

(149) Graham, S. A. and Fisher, S. E., Understanding language from a genomic perspective. Annual Review of Genetics 49: 131–60 (2015).

(150) French, C. A. and Fisher, S. E., What can mice tell us about Foxp2 function? Current Opinion in Neurobiology 28: 72–9 (2014).

(151) Yang, C., Ontogeny and phylogeny of language. Proceedings National Academy Sciences USA 110: 6324–7 (2013).

(152) Yang, C., Ontogeny and phylogeny of language. Proceedings National Academy Sciences USA 110: 6324–7 (2013).

(153) Yang, C., Ontogeny and phylogeny of language. Proceedings National Academy Sciences USA 110: 6324–7 (2013).

(154) Yang, C., Ontogeny and phylogeny of language. Proceedings National Academy Sciences USA 110: 6324–7 (2013).

(155) Konopka, G. and Roberts, T. F., Animal models of speech and vocal communication deficits associated with psychiatric disorders. Biological Psychiatry 79: 53–61 (2016).

(156) Malynn, D., Film review: Rise of the Planet of the Apes, Bio News, <http://www.bionews.org.uk/page_104605.asp> (2011).

(157) Ekshtut, S., Tuber or not tuber, Russian Life, <http://www.russianlife.com/pdf/potatoes.pdf> (2000).

(158) Ekshtut, S., Tuber or not tuber, Russian Life, <http://www.russianlife.com/pdf/potatoes.pdf> (2000).

(159) Ekshtut, S., Tuber or not tuber, Russian Life, <http://www.russianlife.com/pdf/potatoes.pdf> (2000).

(160) Houllier, F., Biotechnology: bring more rigour to GM research. Nature 491: 327 (2012).

(161) Ayers, C., Extinctathon: would you like to play? Play-Extinctathon, <play-extinctathon.tumblr.com/> (2015).

(162) Ayers, C., Extinctathon: would you like to play? Play-Extinctathon, <play-extinctathon.tumblr.com/> (2015).

(163) Ayers, C., Extinctathon: would you like to play? Play-Extinctathon, <play-extinctathon.tumblr.com/> (2015).

(164) Owen, C., Animal welfare, Issues Today, <http://www.independence.co.uk/pdfs/26_animalwelfare_ch1.pdf> (2009).

(165) Boseley, S. and Davidson, H., Global obesity rise puts UN goals on diet-related diseases 'beyond reach', The Guardian, <http://www.theguardian.com/society/2015/oct/09/obesitys-global-spread-un-goals-diet-related-diseases-fail> (2015).

(166) Reardon, S., Dramatic rise seen in antibiotic use, Nature News, <http://www.nature.com/news/dramatic-rise-seen-in-antibiotic-use-1.18383> (2015).

(167) Local and regional food systems, GRACE Communications Foundation, <http://www.sustainabletable.org/254/local-regional-food-systems> (2015).

(168) Cernansky, R., The rise of Africa's super vegetables, Nature News, <http://www.nature.com/news/the-rise-of-africa-s-super-vegetables-1.17712> (2015).

(169) Cernansky, R., The rise of Africa's super vegetables, Nature News, <http://www.nature.com/news/the-rise-of-africa-s-super-vegeta-

bles-1.17712> (2015).

(170) Cernansky, R., The rise of Africa's super vegetables, Nature News, <http://www.nature.com/news/the-rise-of-africa-s-super-vegetables-1.17712> (2015).

(171) McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets, The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

(172) McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets, The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

(173) McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets, The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

(174) Cyranoski, D., Gene-edited 'micropigs' to be sold as pets at Chinese institute, Nature News, <http://www.nature.com/news/gene-edited-micropigs-to-be-soldas-pets-at-chinese-institute-1.18448> (2015).

(175) McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets, The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

(176) McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets, The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

(177) McKie, R., £1,000 for a micro-pig: Chinese lab sells genetically modified pets, The Observer, <http://www.theguardian.com/world/2015/oct/03/micropig-animal-rightsgenetics-china-pets-outrage> (2015).

(178) Cyranoski, D., Gene-edited 'micropigs' to be sold as pets at Chinese institute, Nature News, <http://www.nature.com/news/gene-edited-micropigs-to-be-soldas-pets-at-chinese-institute-1.18448> (2015).

(179) Cyranoski, D., Gene-edited 'micropigs' to be sold as pets at Chinese institute, Nature News, <http://www.nature.com/news/gene-edited-micropigs-to-be-soldas-pets-at-chinese-institute-1.18448> (2015).

(180) Phillips, R., Couple loves cloned best friend, CNN, <http://edition.cnn.com/2009/LIVING/02/06/cloned.puppy/index.html?iref=topnews> (2009).

(181) Baer, D., This Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that's just the start, Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woo-suk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

(182) Baer, D., This Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that's just the start, Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woo-suk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

(183) Derbyshire, D., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer, <http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

(184) Derbyshire, D., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer, <http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

(185) Derbyshire, D., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer, <http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

(186) Derbyshire, D., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer, <http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

(187) Derbyshire, D., How genetics can create the next superstar racehorse, The Observer, <http://www.theguardian.com/science/2014/jun/22/horse-breeding-geneticsthoroughbreds-racing-dna> (2014).

(188) Bland, A. A leap into the unknown: cloned eventing horse Tamarillo is groomed for success, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/a-leapinto-the-unknown-cloned-eventing-horse-tamarillo-is-groomed-for-success-8827747.html> (2013).

(189) Bland, A. A leap into the unknown: cloned eventing horse Tamarillo is groomed for success, The Independent, <http://www.independent.co.uk/news/science/a-leapinto-the-unknown-cloned-eventing-horse-tamarillo-is-groomed-for-success-8827747.html> (2013).

(190) Green, R., Red Rum, BBC Liverpool, <http://www.bbc.co.uk/liverpool/localhistory/journey/stars/red_rum/profile.shtml> (2014).

(191) Baer, D., This Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that's just the start, Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woo-suk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

(192) Baer, D., This Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that's just the start, Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woo-suk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

(193) Baer, D., This Korean lab has nearly perfected dog cloning, and that's just the start, Tech Insider, <http://www.techinsider.io/how-woo-suk-hwangs-sooam-biotechmastered-cloning-2015-8> (2015).

(194) Roman, J., Woolly mammoth remains discovered in Siberia set to be cloned, Tech Times, <http://www.techtimes.com/articles/94121/20151012/woolly-mammothremains-discovered-in-siberia-set-to-be-cloned.htm> (2015).

(195) Wu, B., Bringing extinct animals back to life no longer just part of the movies, Science Times, <http://www.sci-

encetimes.com/articles/4932/20150327/bringingextinct-animals-back-life-longer-part-movies.htm> (2015).

(196) Wu, B., Bringing extinct animals back to life no longer just part of the movies, Science Times, <http://www.sciencetimes.com/articles/4932/20150327/bringingextinct-animals-back-life-longer-part-movies.htm> (2015).

(197) Church, G., George Church: de-extinction is a good idea, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/george-church-de-extinction-is-a-goodidea/> (2013).

(198) Church, G., George Church: de-extinction is a good idea, Scientific American, <http://www.scientificamerican.com/article/george-church-de-extinction-is-a-goodidea/> (2013).

(199) Hotz, R. L., Bone yields dinosaur DN A, scientists believe: paleontology: experts call it a historic first. But skeptics say it might be from bacterial decay instead, Los Angeles Times, <http://articles.latimes.com/1994-11-18/news/mn-64303_1_ancientdna-sequence> (1994).

(200) Switek, B., Scrappy fossils yield possible dinosaur blood cells, National Geographic, <http://phenomena.nationalgeographic.com/2015/06/16/scrappy-fossils-yieldpossible-dinosaur-blood-cells/> (2015).

(201) Hotz, R. L., Bone yields dinosaur DN A, scientists believe: paleontology: experts call it a historic first. But skeptics say it might be from bacterial decay instead, Los Angeles Times, <http://articles.latimes.com/1994-11-18/news/mn-64303_1_ancientdna-sequence> (1994).

(202) Switek, B., Scrappy fossils yield possible dinosaur blood cells, National Geographic, <http://phenomena.nationalgeographic.com/2015/06/16/scrappy-fossils-yieldpossible-dinosaur-blood-cells/> (2015).

(203) Castro, J., Archaeopteryx: the transitional fossil, Live Science, <http://www.livescience.com/24745-archaeopteryx.html> (2015).

(204) Harris-Lovett, S., 'Jurassic World' paleontologist wants to turn a chicken into a dinosaur, Los Angeles Times, <http://www.latimes.com/science/sciencenow/lasci-sn-horner-dinosaurs-20150612-story.html> (2015).

(205) Harris-Lovett, S., 'Jurassic World' paleontologist wants to turn a chicken into a dinosaur, Los Angeles Times, <http://www.latimes.com/science/sciencenow/lasci-sn-horner-dinosaurs-20150612-story.html> (2015).

(206) Harris-Lovett, S., 'Jurassic World' paleontologist wants to turn a chicken into a dinosaur, Los Angeles Times, <http://www.latimes.com/science/sciencenow/lasci-sn-horner-dinosaurs-20150612-story.html> (2015).

(207) Hogenboom, M., Chicken grows face of a dinosaur, BBC Earth, <http://www.bbc.co.uk/earth/story/20150512-bird-grows-face-of-dinosaur> (2015).

(208) Chicken grows face of a dinosaur, BBC Earth, <http://www.bbc.co.uk/earth/story/20150512-bird-grows-face-of-dinosaur> (2015).

(209) Hogenboom, M., Chicken grows face of a dinosaur, BBC Earth, <http://www.bbc.co.uk/earth/story/20150512-bird-grows-face-of-dinosaur> (2015).

(210) Hogenboom, M., Chicken grows face of a dinosaur, BBC Earth, <http://www.bbc.co.uk/earth/story/20150512-bird-grows-face-of-dinosaur> (2015).

(211) Harris-Lovett, S., 'Jurassic World' paleontologist wants to turn a chicken into a dinosaur, Los Angeles Times, <http://www.latimes.com/science/sciencenow/lasci-sn-horner-dinosaurs-20150612-story.html> (2015).

(212) Geggel, L., When will we see an actual dino-chicken? Discovery News, <http://news.discovery.com/animals/dinosaurs/when-will-we-see-a-dino-chicken-15052.htm> (2015)

(213) Geggel, L., When will we see an actual dino-chicken? Discovery News, <http://news.discovery.com/animals/dinosaurs/when-will-we-see-a-dino-chicken-15052.htm> (201).

(214) Lachniel, M., An analysis of Blade Runner, Blade Runner Insight, <http://www.brinsight.com/an-analysis-of-blade-runner> (1998).

(215) Goldenberg, S., Western Antarctic ice sheet collapse has already begun, scientists warn, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/2014/may/12/western-antarctic-ice-sheet-collapse-has-already-begun-scientists-warn> (2014).

(216) Quick facts on ice sheets, National Snow and Ice Data Center, <https://nsidc.org/cryosphere/quickfacts/icesheets.html> (2015).

(217) Kemper, A. and Martin, R., New York, London and Mumbai: major cities face risk from sea-level rises, The Guardian, <http://www.theguardian.com/sustainablebusiness/blog/major-cities-sea-level-rises> (2013).

(218) Mortimer, C., COP21: James Hansen, the father of climate change awareness, claims Paris agreement is a 'fraud', The Independent, <http://www.independent.co.uk/ environment/cop21-father-of-climate-change-awareness-james-hansen-denounces-paris-agreement-as-a-fraud-a6771171.html> (2015).

(219) Kunzig, R., Will Earth's ocean boil away? National Geographic, <http://news.nationalgeographic.com/news/2013/13/130729-runaway-green-

house-global-warmingvenus-ocean-climate-science/> (2015).

(220) McGrath, M., Global warming increases 'food shocks' threat, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/science-environment-33910552> (2015).

(221) Carrington, D., World's climate about to enter 'uncharted territory' as it passes 1C of warming, The Guardian, <http://www.theguardian.com/environment/2015/nov/09/worlds-climate-about-to-enter-uncharted-territory-as-it-passes-1c-of-warming> (2015).

(222) Mortimer, C., COP21: James Hansen, the father of climate change awareness, claims Paris agreement is a 'fraud', The Independent, <http://www.independent.co.uk/ environment/cop21-father-of-climate-change-awareness-james-hansen-denounces-paris-agreement-as-a-fraud-a6771171.html> (2015).

(223) Beil, L., Getting creative to cut methane from cows, Science News, <https://www.sciencenews.org/article/getting-creative-cut-methane-cows?mode=pick&context=166> (2015).

(224) Youris.com, The case for low methane-emitting cattle, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140110131013.htm> (2014).

(225) Youris.com, The case for low methane-emitting cattle, Science Daily, <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/01/140110131013.htm> (2014).

(226) Doré, L., Bill Gates says that capitalism cannot save us from climate change, The Independent, <http://i100.independent.co.uk/article/bill-gates-says-that-capitalismcannot- save-us-from-climate-change--b1xNpbL8O_x> (2015).

(227) Vale, P., Bill Gates dismisses free market's ability to counter climate change because the private sector is 'inept', Huffington Post, <http://www.huffingtonpost.co.uk/2015/11/02/bill-gates-climate-change-private-sector-inept_n_8452166.html> (2015).

(228) Vale, P., Bill Gates dismisses free market's ability to counter climate change because the private sector is 'inept', Huffington Post, <http://www.huffingtonpost.co.uk/2015/11/02/bill-gates-climate-change-private-sector-inept_n_8452166.html> (2015).

(229) Walsh, F., Call for $2bn global antibiotic research fund, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-32701896> (2015).

(230) Walsh, F., Call for $2bn global antibiotic research fund, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-32701896> (2015).

(231) Walsh, F., Call for $2bn global antibiotic research fund, BBC News, <http://www.bbc.co.uk/news/health-32701896> (2015).

(232) Amelinckx, A., California passes the country's strongest regulations for antibiotic use in livestock, Modern Farmer, <http://modernfarmer.com/2015/10/californiaantibiotic-livestock-regulations/> (2015).

(233) Amelinckx, A., California passes the country's strongest regulations for antibiotic use in livestock, Modern Farmer, <http://modernfarmer.com/2015/10/californiaantibiotic-livestock-regulations/> (2015).

(234) Wade, N., Gene drives offer new hope against diseases and crop pests, New York Times, <http://www.nytimes.com/2015/12/22/science/gene-drives-offer-new-hopeagainst-diseases-and-crop-pests.html> (2015).

(235) McMullan, T., Hacking the brain: how technology is curing mental illness, Alphr, <http://www.alphr.com/science/1000875/hacking-the-brain-how-technology-iscuring-mental-illness> (2015).

(236) McMullan, T., Hacking the brain: how technology is curing mental illness, Alphr, <http://www.alphr.com/science/1000875/hacking-the-brain-how-technology-iscuring-mental-illness> (2015).

(237) McMullan, T., Hacking the brain: how technology is curing mental illness, Alphr, <http://www.alphr.com/science/1000875/hacking-the-brain-how-technology-iscuring-mental-illness> (2015).

(238) McMullan, T., Hacking the brain: how technology is curing mental illness, Alphr, <http://www.alphr.com/science/1000875/hacking-the-brain-how-technology-iscuring-mental-illness> (2015).


مسرد المصطلحات


Withe

- كريسبر/كاس9 (CRe-wide association study: دراسة العديد من التنويعات الجينية الشائعة لدى أفراد مختلفين لمعرفة ما إذا كان أي تنويع مرتبطا بخاصية ما

- الخلايا الجذعية المُستحثة متعددة القدرات Ips (Induced pluripotent stem): خلية طبيعية جرى تغييرها بحيث يمكن أن تؤدي إلى نشوء أي خلية في الجسم، وذلك بتعديل نمط التعبير الجيني الخاص بها.

- كائنات حية مُعطلة ومضاف إليها Knockout and knockin: هي الكائنات الحية التي يكون فيها الجين إما معطلا تماما (Knockout) وإما جرى تغييره بدقة، مثلا بإحداث طفرة، أو إضافة علامة فلورية (Knockin).

- طفرة Mutation: تغيير دائم قابل للتوريث يطرأ على تسلسل الحمض النووي DNA للكروموسوم، ويكون عادة في جين واحد؛ ويؤدي عموما إلى تغيير الوظيفة الطبيعية للمنتَج الجيني أو فقدانها.

- البصريات الوراثية Optogenetics: تقنية تتضمن استخدام الضوء للتحكم في الخلايا في الأنسجة الحية، عادة العصبونات (الخلايا العصبية)، التي جرى تعديلها وراثيا للتعبير عن مسام بروتينية حساسة للضوء.

- عُضَيوة Organoid: بُنية ثلاثية الأبعاد شبيهة بالعضو تُزرع في طبق اختبار، باستخدام الخلايا الجذعية المُستحَثة متعددة القدرات iPS، أو الخلايا الجذعية الجنينية ES التي سُمح لها بإنتاج أنواع مختلفة من الخلايا في مصفوفة ثلاثية الأبعاد 3D matrix.

- المُحفز (المُحرض) Promoter: تسلسل الحمض النووي المروج الذي يحدد موقع بدء النسخ لإنزيم بلمرة الحمض النووي الريبي RNA polymerase.

- إنزيمات التقييد Restriction enzymes: بروتينات موجودة على نحو طبيعي في البكتيريا، وهي تعمل على قطع تسلسلات معينة من الحمض النووي DNA أو الاقتراب منها، ويمكن استخدامها كأداة في البيولوجيا الجزيئية لإنشاء مركبات جينية.

- تدخل الحمض النووي الريبي RNA interference: ظاهرة إسكات الجينات بواسطة تفاعل الحمض النووي الريبي مزدوج اللولب double-stranded RNA، مع ما يقابله من الحمض الريبي (الرنا) المرسال المستهدَف.

- الإنزيمات TALENs: عوامل ذات تأثير يشبه تأثير محفز النسخ وهي عبارة عن إنزيمات تقييدية اصطناعية تُنشأ بدمج بروتين الربط TALE DNA-binding ببروتين قطع الحمض النووي DNA.

- النسخ Transcription: عملية يتم فيها استخدام سلسلة واحدة من جزيء الحمض النووي DNA كقالب لتخليق الحمض الريبي RNA الموافق له بواسطة إنزيم بلمرة الحمض الريبي RNA polymerase.

- عامل النسخ Transcription factor: مصطلح عام يُستخدم لوصف أي بروتين - ما عدا إنزيم بلمرة الحمض الريبي RNA polymerase - مطلوب لبدء النسخ أو تنظيمه في الخلايا حقيقية النواة eukaryotic cells.

- ترجمة Translation: استخدام الريبوسوم لإنتاج بروتين يُحدد تسلسل حمضه الأميني من خلال تسلسل النيوكليوتيدات في الحمض النووي الريبوزي المرسال mRNA.

- الحمض النووي الأجنبي Xeno-DNA (اختصارا: XNA): أشكال اصطناعية من الحمض النووي تحتوي على أحرف أو قواعد غير اعتيادية أو عمود فقري كيميائي مختلف عما يوجد طبيعيا في الحمض النووي.

- الإنزيمات ZFNs: إنزيمات تقييدية اصطناعية تُنشأ عن طريق دمج مجال بروتين «إصبع الزنك» الرابط للحمض النووي zinc finger DNA binding domain ببروتين قاطع للحمض النووي.

جون بارينغتون

- أستاذ مشارك في علم الأدوية الجزيئية والخلوية في جامعة أكسفورد.
- زميل تعليمي في الطب في كلية وورشستر، أكسفورد.
- له العديد من المقالات في أهم المجلات العلمية مثل:

Nature, Current Biology, Journal of Cell Biology, etc.

- لديه خبرة واسعة في الكتابة في العلوم المبسطة في العديد من الصحف والمجلات العلمية مثل:

The Guardian, The Times, Chemistry World, etc.

- نشرت له العديد من التقارير العلمية للمجلس الثقافي البريطاني والجمعية الملكية.
- مؤلف كتاب «الجينوم الأعمق» الصادر عن دار أكسفورد، 2015.

ليلى موسى سيد عيسى الموسوي

■ مستشار بيئي، في اللجنة الوطنية للإشراف على مشاريع إعادة تأهيل البيئة.

■ مدير إدارة المقتنيات الأثرية في دار الآثار الإسلامية بمتحف الكويت الوطني - الكويت 2003.

■ مدير تحرير مجلة «قرطاس» في الكويت (1996 - 1998).

■ مساعد باحث - جامعة ولاية أوهايو بالولايات المتحدة الأمريكية (1993 - 1994).

التحصيل العلمي

■ بكالوريوس العلوم في علم الحيوان - جامعة الكويت، الكويت 1989.

■ ماجستير في العلوم في علم الحيوان - جامعة ولاية أوهايو، الولايات المتحدة الأمريكية 1994.

■ دكتوراه العلوم في علم الحيوان - جامعة ألبرت لودفيغ - فرايبورغ، ألمانيا الاتحادية 2007.

■ سبق أن ترجمت لسلسلة «عالم المعرفة» ثلاثة كتب: «الثقافة الحضرية في مدن الشرق: استكشاف المحيط الداخلي للمنزل»، تأليف جينيفر سكيرس، العدد 308، أكتوبر 2004، و«هل نحن بلا نظير؟»، تأليف جيمس تريفل، العدد 323، يناير 2006، و«سوسيولوجيا الفن»، تحرير ديفيد إنغليز وجون غنسون، العدد 341، يوليو 2007، كما راجعت الترجمة لكتاب «الثقافة... التفسير الأنثروبولوجي» تأليف آدم كوبر، العدد 349 من السلسلة، مارس 2008.

سلسلة عالم المعرفة

«عالم المعرفة» سلسلة كتب ثقافية تصدر في مطلع كل شهر ميلادي عن المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب - دولة الكويت، وقد صدر العدد الأول منها في شهر يناير من العام 1978.

تهدف هذه السلسلة إلى تزويد القارئ بمادة جيدة من الثقافة تغطي جميع فروع المعرفة، وكذلك ربطه بأحدث التيارات الفكرية والثقافية والمعاصرة، ومن الموضوعات التي تعالجها تأليفا وترجمةً:

أولا: الدراسات الإنسانية: تاريخ، فلسفة، أدب الرحلات، الدراسات الحضارية، تاريخ الأفكار.

ثانيا: العلوم الاجتماعية: اجتماع، اقتصاد، سياسة، علم نفس، جغرافيا، تخطيط، دراسات استراتيجية، مستقبليات.

ثالثا: الدراسات الأدبية واللغوية: الأدب العربي، الآداب العالمية، علم اللغة.

رابعا: الدراسات الفنية: علم الجمال وفلسفة الفن، المسرح، الموسيقى، الفنون التشكيلية والفنون الشعبية

خامسا: الدراسات العلمية: تاريخ العلم وفلسفته، تبسيط العلوم الطبيعية (فيزياء - كيمياء - علم الحياة - فلك)، الرياضيات التطبيقية (مع الاهتمام بالجوانب الإنسانية لهذه العلوم)، الدراسات التكنولوجية

شروط النشر في السلسلة (ترجمة وتأليفا):

1 - أن تكون الأعمال المترجمة حديثة النشر.

2 - ألا يزيد حجمها على 350 صفحة من القطع المتوسط.

3 - متطلبات تقديم الاقتراح:

أ - نبذة وافية عن الكتاب وموضوعاته وأهميته ومدى جديته.

ب - تعبئة نموذج تقديم الاقتراحات الموجود في الصفحات الخلفية من كل عدد.

ج - السيرة الذاتية باللغة العربية، متضمنة النشاط العلمي السابق والمؤلفات/ الترجمات.

د - الكتاب الأصلي للكتب المترجمة، والمخطوطة الكاملة للكتاب المؤلف. (المجلس غير ملزم بإعادة المخطوطات والكتب الأجنبية في حال الاعتذار عن عدم نشرها).

4 - تدوين أرقام صفحات الكتاب الأصلي المقابلة للنص المترجم على جانب الصفحة المترجمة، حيث لن تقبل أي ترجمة غير مستوفية هذا الشرط.

5 - لا يسمح بنشر الرسائل المعدة لنيل الدرجات العلمية نظرا إلى تخصصها.

6 - لا تنشر السلسلة مواد سبق نشرها ولو على نطاق ضيق.

7 - في حالة الموافقة والتعاقد تصرف للمؤلف مكافأة مقدارها ألفا دينار كويتي (2000 د.ك)، وللمترجم مكافأة بمعدل ثلاثين فلسا (30 فلسا) عن الكلمة الواحدة في النص الأجنبي، وبحد أقصى ألفان وخمسمائة دينار كويتي (2500 د.ك).

Withe

رسوم الاشتراك للحصول على النسخة الورقية من الإصدارات الدورية للمجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب

البيان	عالم المعرفة	عالم الفكر	الثقافة العالمية	من المسرح العالمي	إبداعات عالمية
داخل دولة الكويت	15 د.ك.	6 د.ك.	6 د.ك.	5 د.ك.	5 د.ك.
دول مجلس التعاون لدول الخليج العربية	60 $	25 $	25 $	25 $	25 $
داخل الدول العربية	30 $	15 $	15 $	15 $	15 $
بقية دول العالم	60 $	25 $	30 $	30 $	30 $

- تدفع رسوم الاشتراك من خارج دولة الكويت بالدولار الأمريكي.
- قيمة الاشتراك تشمل أجور الشحن بواسطة البريد الحكومي المسجل.

يمكنكم الاشتراك عبر مسح رمز الاستجابة السريعة التالي:



للاطلاع على كشف وكلاء التوزيع ونقاط البيع التابعة لهم، الرجاء مسح رمز الاستجابة التالي:



Withe

إشعار

للاطلاع على قائمة كتب السلسلة انظر عدد ديسمبر (كانون الأول) من كل سنة، حيث توجد قائمة كاملة بأسماء الكتب المنشورة في السلسلة منذ يناير 1978.

الرجاء من السـيدات والسـادة الراغبين في اقتراح أعمال ترجمـة أو تأليف للنشر في سلسـلة عـالم المعرفة التكرم بتزويدنا بالمعلومات المطلوبة وفقا للنموذج التالي:

نموذج تقديم اقتراحات التأليف والترجمة لسلسلة عالم المعرفة

نوع العمل المقترح: ترجمة ☐ تأليف ☐

اسم المتقدم بالاقتراح: ....

العنوان البريدي: ....

....

الهاتف: .... **الفاكس:** .... **النقال:** ....

البريد الإلكتروني: ....

(الرجاء إرفاق السيرة الذاتية على ورقة منفصلة)

العنوان الرئيسي للكتاب: ....

العنوان الثانوي للكتاب: ....

الأهداف العامة للكتاب: ....

....

....

....

....

الأهداف النوعية (الهدف من الفصل أو الباب مثلا): ....

....

....

ملخص عن الكتاب: بحدود 23 صفحة (الرجاء إرفاقه بورقة منفصلة)

خطة الكتاب (لاقتراحــات التأليف): ....

....

....

بالنسبة لاقتراحات الترجمة الرجاء إضافة المعلومات التالية:

عنوان الكتاب الرئيسي بلغته الأصلية: ....

عنوان الكتاب الثانوي بلغته الأصلية: ....

اسم المؤلف: ....

اسم الناشر: ....

عنوان الناشر: ....

رقم الطبعة: ....

تاريخ الإصدار الأصلي: ....

عدد الصفحات: ....

المدة المتوقعة لإنجاز الترجمة: ....

* يرجى تزويدنا بنسخة كاملة عن الكتاب المقترح ترجمته أو تأليفه، وإرفاقها مع هذا النموذج

Withe

عددنا المقبل

السِّرب البشري (الجزء الأول)

كيف تنشأ مجتمعاتنا وتزدهر وتسقط

THE HUMAN SWARM

How Our Societies Arise, Thrive, and Fall

تأليف: مارك موفيت

ترجمة: نايف الياسين

يتناول الكتاب كيفية نشوء المجتمعات البشرية، وأسباب حدوثها بعد أن عاشت آلاف السنين في مجموعات صغيرة من فرق تنتقل بين المناطق. وما التغييرات التي طرأت على أدوار البشر بعد نشوء المجتمعات. ومن ثم يقارن أوجه الشبه والاختلاف بين المجتمعات البشرية وبقية المجتمعات في مملكة الحيوان. ثم يناقش الكتاب تطور المجتمعات البشرية واتساعها إلى دول وإمبراطوريات، والأسباب التي أدت إلى نهضة بعض الأمم وانهيارها أو انقسامها، والصعوبات التي يعانيها المهاجرون الذين يرغبون في الانضمام إلى أحد المجتمعات البشرية.


المجلس الوطني
للثقافة والفنون والآداب

هذا الكتاب...

منذ فجر التاريخ، والبشر يتلاعبون بجينومات النباتات والحيوانات بتهجينها. وقد عرفنا الهندسة الوراثية منذ سبعينيات القرن العشرين، إذ طُبِّقت على تطوير المحاصيل والفئران المُعدَّلة وراثيا. إذن ما الجديد؟ ولماذا يتصدر تحرير الجينوم عناوين الأخبار؟

يتضمن تحرير الجينوم قص ولصق كود الحمض النووي DNA في الجينوم باستخدام «مقص جزيئي». وهذه الطريقة أسرع وأرخص بكثير من الهندسة الوراثية التقليدية القائمة على نقل جينات كاملة من نوع حي إلى آخر، وهي أكثر دقة مما سبقها، ويمكن تطبيقها على أي كائن حي تقريبا. إنها تقنية متاحة بسهولة حتى للمختبرات الصغيرة في جميع أنحاء العالم. وبدمجها مع التقنيات الجديدة، مثل علم البصريات الوراثي وأحدث التطورات في تكنولوجيا الخلايا الجذعية، فإنها ستغير كل جانب من جوانب حياتنا خلال العقود القادمة من الزمن.

وكان التقدم سريعا جدا، فتحرير جينوم الماشية للحصول على ماشية من دون قرون، وتعديل المحاصيل بحيث تقاوم الأمراض وتغير المناخ، ما هي إلا مجرد البداية. فقد تمكنا بالفعل من استزراع «عضيوات» - في مزارع مختبرية - لها بنية بعض الأعضاء البشرية ووظيفتها، بما في ذلك الدماغ، على أمل الوصول إلى أعضاء يمكن زراعتها في الجسم. حتى رمز الحمض النووي DNA المكون من أربعة أحرف وسِّع باستخدام زوج أساسي جديد من X-Y لإنشاء الحمض النووي زينو XNA، فما الذي يخبِّئه المستقبل لنا؟ هذه تكنولوجيات قوية وسريعة التطور، لذا تتصاعد الدعوات بإلحاح إلى طرح الأسئلة في نقاش عام واسع النطاق ومناقشة استخداماتها. في هذا الكتاب يشرح جون بارينغتون العلم وراء هذه الثورة العلمية، والآمال والمخاطر، والقضايا الأخلاقية التي ينبغي لنا التصدي لها.



إصدارات المجلس متوافرة إلكترونيا على موقعنا:
WWW.NCCAL.GOV.KW/PUBLICATIONS